

Neuartig funktionalisierte Indole:  
De novo-Synthese von  
o-Hydroxy-indol-5-carbonitrilen und  
o-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren  
sowie  
Metabolite von Vilazodone

vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Dipl. Ing. Thilo Mohrhardt  
aus Groß-Umstadt

Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Reggelin
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. B. Schmidt
Tag der Einreichung:	06.06.2005
Tag der mündlichen Prüfung:	18.07.2005

Darmstadt 2005

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Reggelin (Technische Universität Darmstadt) und Dr. H. Böttcher bei Merck KGaA, Darmstadt seit September 2001 angefertigt.

## Danksagung

Ich danke Herrn *Prof. Dr. M. Reggelin* herzlich für die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Sein reges Interesse an der Aufgabenstellung hat sich in vielen Diskussionen und wertvollen Anregungen geäußert.

Herrn *Dr. H. Böttcher* danke ich für die Überlassung dieses spannenden Themas, bei dem ich sehr viel über Chemie und Pharmazie lernen durfte. Vielen Dank, für die Betreuung, auch über das Projektende hinaus und die Möglichkeit die Arbeiten bei Merck KGaA, Darmstadt durchführen zu können.

Herrn *Dr. T. Heinrich*, Herrn *U. Eckert*, Herrn *M. Katzer* und Herrn *K. Schuster* danke ich für die freundliche Aufnahme in die Abteilung MED CHEM DA3 und die kollegiale Zusammenarbeit.

Ich danke allen Mitgliedern des Arbeitskreises für die freundschaftliche Aufnahme in diesen. Die zahlreichen kleinen und großen Hilfestellungen haben mir oft sehr weitergeholfen. Herrn *Dipl. Chem. Jan Schönberger* danke ich für die Korrektur dieser Arbeit.

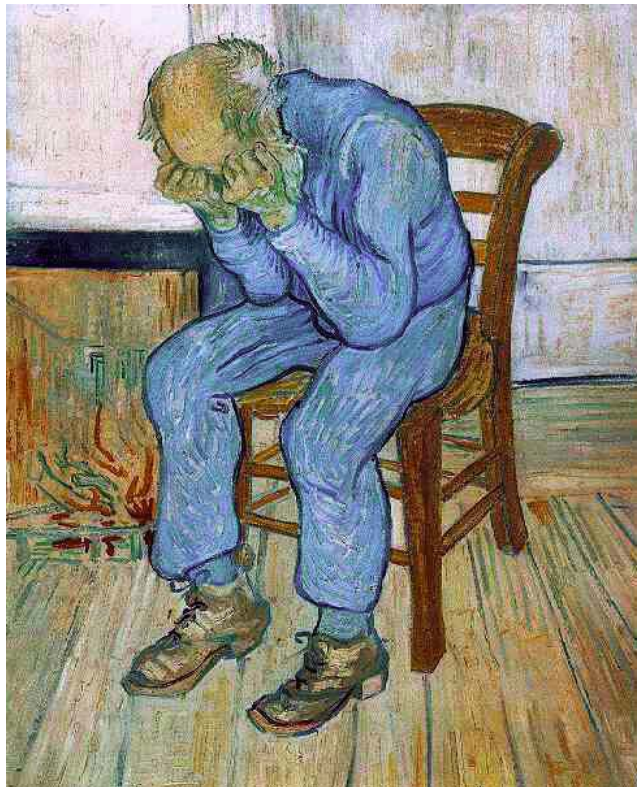
Der Abteilung ZD-A im Hause Merck danke ich für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren sowie die Durchführung der Elementaranalysen.

Bei der Abteilung MED CHEM LF bedanke ich mich für die Aufnahme zahlreicher HPLC-MS.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern *Waltraud und Heinz Mohrhardt*, die mich in den Studienjahren stets unterstützt haben und diese Arbeit möglich gemacht haben.

Bei *Conny* möchte ich mich für die Geduld und liebevolle Unterstützung während der vergangenen Studienjahre ganz besonders bedanken. Sie hat mich immer wieder daran erinnert, dass es auch ein Leben außerhalb der Chemie gibt.

*Für Conny*



"Old Man in Sorrow", V. van Gogh

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>DER NEUROTRANSMITTER SEROTONIN IM SEROTONINERGEN SYSTEM .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Stand der Forschung .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>MAO-INHIBITOREN (MAOI) UND TRICYCLISCHE AD (TCA) .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>DIE WIRKSTOFFKLASSE DER SSRI .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>DUALE WIRKSTOFFE GEGEN DEPRESSION.....</b>	<b>17</b>
2.3.1	KOMBINIERTES SSRI UND SNRI WIRKSTOFFE .....	17
2.3.2	KOMBINATIONEN AUS SSRI UND 5-HT <sub>1A</sub> -AGONISMUS SOWIE 5-HT <sub>1A</sub> -ANTAGONISMUS.....	18
2.3.2.1	5-HT <sub>1A</sub> -Antagonisten in Kombination mit SSRI .....	18
2.3.2.2	5-HT <sub>1A</sub> -Agonisten in Kombination mit SSRI .....	19
2.3.3	DER DUALE WIRKSTOFF VILAZODONE (27, EMD68843) .....	21
2.3.3.1	Die Synthese von Vilazodone (27) .....	22
2.3.3.2	Pharmakologische Daten von Vilazodone (27, EMD68843) .....	24
2.3.4	DIE METABOLITE VON VILAZODONE (27, EMD68843) .....	25
<b>3</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>DE NOVO AUFBAU DES 6-OH-VILAZODONE UND 4-OH-VILAZODONE .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>DE NOVO AUFBAU VON 6-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN UND 4-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3</b>	<b>DIE UMWANDLUNG VON O-HYDROXY-CARBOXYLATEN ZU O-HYDROXY-NITRILEN AN AROMATEN ÜBER DAS CARBOXAMID.....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Theoretischer Teil.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>BEURTEILUNG DER EINZELNEN SYNTHESMÖGLICHKEITEN .....</b>	<b>33</b>
4.1.1	DIE SYNTHES ÜBER PYRROLDERIVATE.....	33
4.1.2	DIE SYNTHESKATEGORIEN IA, IB, IIAB.....	34
4.1.3	DIE SYNTHESEN DER KATEGORIE IC.....	37
4.1.4	SYNTHESEN DER KATEGORIE IIAC .....	38

<b>4.2 DIE ENTWICKLUNG EINER SYNTHESESTRATEGIE FÜR DIE GEFORDERTEN INDOLE DURCH DIE LAROCK-REAKTION .....</b>	<b>45</b>
4.2.1 DIE ENTWICKLUNG EINER REGIOSELEKTIVEN MONO-IODIERUNG FÜR PAS (38) .....	47
4.2.2 MODELLREAKTION ZUR KATALYSATORAUSSWAHL FÜR DIE LAROCK-SYNTHESE ZU 3,5,6-FUNKTIONALISIERTEN INDOLEN.....	51
4.2.3 MODELLREAKTION ZU 3,4,5-FUNKTIONALISIERTEN INDOLEN NACH LAROCK.....	53
<b>4.3 DIE SYNTHESE VON 5-CYANO-6-HYDROXY-INDOLEN MIT CHLORBUTYL-SEITENKETTE AN C-3 .....</b>	<b>54</b>
4.3.1 DIE SYNTHESE DES 3,5,6-FUNKTIONALISIERTEN VORLÄUFERS 118.....	55
4.3.2 DIE SYNTHESE VON 6-OH-VILAZODONE (27A) UND 6-MEO-VILAZODONE (27C) ....	58
4.3.3 DIE SYNTHESE WEITERER 3-(ALKYLPYPERAZINYL)-5-CYANO-6-HYDROXY-INDOLE ...	60
4.3.3.1 DIE SYNTHESE VON 3-(4-BUTYLPYPERAZIN-1-YL)-5-CYANO-6-HYDROXY-INDOLEN .....	61
4.3.3.2 DIE SYNTHESE VON 3-(3-PROPYLPYPERAZIN-1-YL)-5-CYANO-6-HYDROXY-INDOLE .....	63
<b>4.4 DIE SYNTHESE VON 5-CYANO-4-HYDROXY-INDOLEN MIT CHLORBUTYL-SEITENKETTE AN C-3 .....</b>	<b>66</b>
4.4.1 DIE SYNTHESE DES 3,4,5-FUNKTIONALISIERTEN INDOLS 135.....	67
4.4.2 DIE SYNTHESE VON 4-OH-VILAZODONE (27B) .....	71
4.4.2.1 Syntheseversuch zum 4-Hydroxy-Metabolit von Vilazodon .....	71
4.4.2.2 Syntheseversuch von 4-OH-Vilazodone (27b) über eine intramolekulare Larock-Reaktion .....	73
4.4.2.3 Syntheseversuch des 4-OH-Vilazodone 27b über das 6-Piperazinyl-1-hexin 128 .....	74
4.4.3 DIE SYNTHESE VON 4-MEO-VILAZODONE 27J.....	76
<b>4.5 SYNTHESE VON 6-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>77</b>
4.5.1 DIE SYNTHESE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONSÄURE (148) ÜBER DEN SILYL-BAUSTEIN 150.....	79
4.5.2 DIE SYNTHESE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONSÄURE (148) ÜBER DAS METHOXYBENZOAT 101 .....	82
4.5.3 DIE <i>N</i> -ALKYLIERUNG AUSGEWÄHLTER <i>N</i> -HETEROCYCLEN MIT DEN INDOL-5-CARBONSÄUREDERIVATEN 148, 149 UND 151.....	83
<b>4.6 SYNTHESE VON 4-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>88</b>
4.6.1 DIE SYNTHESE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-4-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄURE .....	88
4.6.2 DIE <i>N</i> -ALKYLIERUNG AUSGEWÄHLTER <i>N</i> -HETEROCYCLEN MIT 3,4,5-FUNKTIONALISIERTEN INDOLEN.....	90
4.6.2.1 Methylcarboxylate als dirigierende Schutzgruppe in der Larock-Synthese zu 4-Hydroxyindolen .....	92

<b>4.7 DIE UMWANDLUNG VON PAS (38) ZUM BENZONITRIL 136.....</b>	<b>93</b>
<b>4.8 DIE SYNTHESSE VON 6-HYDROXY-TRYPTOPHAN-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>96</b>
<b>4.9 DER VERGLEICH VON REZEPTORBINDUNGEN UND LÖSLICHKEITEN ZWISCHEN VILAZODONE , 6-OH-VILAZODONE UND 6-OXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>99</b>
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>102</b>
<b>5.1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>102</b>
<b>5.2 AUSBLICK.....</b>	<b>106</b>
<b>6 Experimenteller Teil .....</b>	<b>109</b>
<b>6.1 ALLGEMEINE ARBEITSBEDINGUNGEN.....</b>	<b>109</b>
<b>6.2 HERSTELLUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN .....</b>	<b>113</b>
6.2.1 SYNTHESSE VON METHYL-4-AMINO-2-METHOXYBENZOAT (103).....	113
6.2.2 SYNTHESSE VON METHYL-4-AMINO-2-HYDROXYBENZOAT (107) .....	114
6.2.3 SYNTHESSE VON 4-AMINO-2-METHOXYBENZONITRIL (114).....	115
6.2.4 SYNTHESSE VON 4-AMINO-2-HYDROXYBENZONITRIL (136).....	116
6.2.5 SYNTHESSE VON 6-CHLOR-1-(TRIETHYLSILYL)-HEX-1-IN (119).....	117
6.2.6 SYNTHESSE VON 5-{4-[6-(TRIETHYLSILYL)HEX-5-INYL]PIPERAZIN-1-YL}- BENZOFURAN-2-CARBOXAMID (146) .....	118
<b>6.3 HERSTELLUNG VON 3-ALKYL-6-HYDROXY-INDOL-5-CARBONITRILEN .....</b>	<b>119</b>
6.3.1 SYNTHESSE VON 4-AMINO-5-IOD-2-METHOXYBENZONITRIL (116) .....	119
6.3.2 SYNTHESSE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-6-METHOXY-2-TRIETHYLSILYL-1 <i>H</i> -INDOL-5- CARBONITRIL (120) .....	120
6.3.3 SYNTHESSE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-6-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (122).....	122
6.3.4 SYNTHESSE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (118).....	123
6.3.5 SYNTHESSE VON 3-(4-CHLORPROPYL)-6-METHOXY-2-TRIETHYLSILYL- 1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (131) .....	124
6.3.6 SYNTHESSE VON 3-(4-CHLORPROPYL)-6-METHOXY- 1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (132) .....	126
6.3.7 SYNTHESSE VON 3-(4-CHLORPROPYL)-6-HYDROXY- 1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (129) .....	127
<b>6.4 HERSTELLUNG VON 6-HYDROXY-VILAZODONE (27A) UND WEITERER 3,6-FUNKTIO- NALISierter INDOL-5-NITRILE.....</b>	<b>128</b>
6.4.1 SYNTHESSE VON 5-{4-[4-(5-CYANO-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-3-YL)-BUTYL]- PIPERAZIN-1-YL}-BENZOFURAN-2-CARBOXAMID (27A) .....	128
6.4.2 SYNTHESSE VON 5-{4-[4-(5-CYANO-6-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-3-YL)-BUTYL]- PIPERAZIN-1-YL}-BENZOFURAN-2-CARBOXAMID (27C) .....	130



6.4.3	SYNTHESE VON 3-{4-[4-(4-FLUOR-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YL]-BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (27D) .....	131
6.4.4	SYNTHESE VON 3-{4-[4-(4-CYANO-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YL]-BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (27E) .....	133
6.4.5	SYNTHESE VON 3-{4-[4-(4-METHOXY-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YL]-BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBONITRIL (27F) .....	134
6.4.6	SYNTHESE VON <i>N</i> -(6-{4-[4-(5-CYANO-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-3-YL)-BUTYL]-PIPERAZIN-1-YL}-2-OXO-2 <i>H</i> -CHROMEN-3-YL)-ACETAMID (27G) .....	135
6.4.7	SYNTHESE VON 6-HYDROXY-3-[4-(4-NAPHTHALEN-1-YL-PIPERAZIN-1-YL)-BUTYL]-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBONITRIL (27H) .....	137
6.4.8	SYNTHESE VON 3-[4-(4-BENZO[D]ISOTHIAZOL-3-YL-PIPERAZIN-1-YL)-BUTYL]-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBONITRIL (27I) .....	138
6.4.9	SYNTHESE VON 5-{4-[3-(5-CYANO-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-3-YL)-PROPYL]-PIPERAZIN-1-YL}-BENZOFURAN-2-CARBOXAMID (133A) .....	140
6.4.10	SYNTHESE VON 3-{3-[4-(4-FLUORO-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (133B) .....	141
6.4.11	SYNTHESE VON 3-{3-[4-(4-CYANO-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBONITRIL (133C) .....	142
6.4.12	SYNTHESE VON 3-{3-[4-(4-METHOXY-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBONITRIL (133D) .....	144
6.4.13	SYNTHESE VON 6-HYDROXY-3-[3-(4-NAPHTHALEN-1-YL-PIPERAZIN-1-YL)-PROPYL]-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (133E) .....	145
6.4.14	SYNTHESE VON 3-[3-(4-BENZO[D]ISOTHIAZOL-3-YL-PIPERAZIN-1-YL)-PROPYL]-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (133F) .....	146
<b>6.5</b>	<b>HERSTELLUNG VON 3-ALKYL-4-HYDROXY-INDOL-5-CARBONITRILEN .....</b>	<b>148</b>
6.5.1	SYNTHESE VON 4-AMINO-2-HYDROXY-3-IODBENZONITRIL (137) .....	148
6.5.2	SYNTHESE VON 4-AMINO-3-IOD-2-METHOXYBENZONITRIL (139) .....	150
6.5.3	SYNTHESE VON 3-(4-CHLOR-BUTYL)-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (141) .....	151
6.5.4	SYNTHESE VON 3-(4-CHLORBUTYL)-4-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (135) .....	152
6.5.5	SYNTHESE VON 4-AMINO-3-IOD-2-(6-TRIETHYLSILYL-HEX-5-INYLOXY)-BENZONITRIL (142) .....	154
6.5.6	SYNTHESE VON 7,8,9,10-TETRAHYDRO-2 <i>H</i> -6-OXA-2-AZA-CYCLOOCTA[CD]INDENE-5-CARBONITRIL (143) .....	156
6.5.7	SYNTHESE VON 3-(4-BROM-BUTYL)-4-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONITRIL (144) .....	157
<b>6.6</b>	<b>HERSTELLUNG VON 4-HYDROXY-VILAZODONE UND 4-METHOXY-VILAZODONE .....</b>	<b>159</b>
6.6.1	SYNTHESE VON 5-{4-[4-(5-CYANO-4-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-3-YL)-BUTYL]-PIPERAZIN-1-YL}-BENZOFURAN-2-CARBOXAMID (27B) .....	159
6.6.2	SYNTHESE VON 5-{4-[4-(5-CYANO-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-3-YL)-BUTYL]-PIPERAZIN-1-YL}-BENZOFURAN-2-CARBOXAMID (27J) .....	160
<b>6.7</b>	<b>HERSTELLUNG VON 3-ALKYL-6-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>162</b>
6.7.1	SYNTHESE VON METHYL-4-AMINO-5-IOD-2-METHOXYBENZOAT (101) .....	162
6.7.2	SYNTHESE VON METHYL-3-(2-HYDROXYETHYL)-6-METHOXY-2-TRIMETHYLSILYL-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (111) .....	163

6.7.3	SYNTHESE VON METHYL-3-(4-CHLOR-BUTYL)-6-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (149) .....	164
6.7.4	SYNTHESE VON 3-(4-CHLOR-BUTYL)-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONSÄURE (148) .....	166
<b>6.8</b>	<b>HERSTELLUNG VON METHYL-3-ALKYL-6-HYDROXY-INDOL-5-CARBOXYLATEN .....</b>	<b>167</b>
6.8.1	SYNTHESE VON METHYL-4-AMINO-2-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILYLOXY)-BENZOAT (152) .....	167
6.8.2	SYNTHESE VON METHYL-4-AMINO-2-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILYLOXY)-5-IODBENZOAT (150) .....	168
6.8.3	SYNTHESE VON METHYL-6-( <i>TERT</i> -BUTYL-DIMETHYL-SILYLOXY)-3-(4-CHLOR-BUTYL)-2-TRIETHYLSILYL-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (153) .....	170
6.8.4	SYNTHESE VON METHYL-3-(4-CHLOR-BUTYL)-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (151) .....	171
6.8.5	SYNTHESE VON 2-HYDROXY-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5 <i>H</i> -CARBAZOL-3-CARBONSÄURE (154) .....	172
<b>6.9</b>	<b>HERSTELLUNG VON 3,6-FUNKTIONALISIERTEN INDOL-5-CARBONSÄUREDERIVATEN 174</b>	
6.9.1	SYNTHESE VON 3-{4-[4-(2-CARBAMYL-BENZOFURAN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBONSÄURE (157A) .....	174
6.9.2	SYNTHESE VON METHYL 3-{4-[4-(2-CARBAMYL-BENZOFURAN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]BUTYL}-6-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (157B) .....	175
6.9.3	SYNTHESE VON METHYL-3-{4-[4-(2-CARBAMYLBENZOFURAN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (157C) .....	177
6.9.4	SYNTHESE VON METHYL 3-{4-[4-(4-CYANOPHENYL)PIPERAZIN-1-YL]BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (157D) .....	178
6.9.5	SYNTHESE VON METHYL-6-HYDROXY-3-[4-(4-PHENYLPYPERIDIN-1-YL)-BUTYL]-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (157E) .....	179
6.9.6	SYNTHESE VON 3-{4-[4-(4-CYANO-PHENYL)-PYPERIDIN-1-YL]-BUTYL}-6-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONSÄURE (157G) .....	181
6.9.7	SYNTHESE VON 6-HYDROXY-3-[4-(4-PHENYLPYPERIDIN-1-YL)-BUTYL]-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBONSÄURE (157H) .....	182
<b>6.10</b>	<b>HERSTELLUNG VON 3-ALKYL-4-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN .....</b>	<b>184</b>
6.10.1	SYNTHESE VON METHYL-4-AMINO-2-HYDROXY-3-IODBENZOAT (108) .....	184
6.10.2	SYNTHESE VON METHYL-4-AMINO-3-IOD-2-METHOXYBENZOAT (102) .....	185
6.10.3	SYNTHESE VON METHYL-3-(2-HYDROXYETHYL)-2-(TRIETHYLSILYL)-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (113) .....	186
6.10.4	SYNTHESE VON METHYL-3-(4-CHLOR-BUTYL)-2-(TRIETHYLSILYL)-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (160) .....	187
6.10.5	SYNTHESE VON METHYL-3-(4-CHLOR-BUTYL)-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (158) .....	189
6.10.6	SYNTHESE VON 3-(4-CHLOR-BUTYL)-4-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-BENZOE SäURE (159) .....	190
6.10.7	SYNTHESE VON METHYL-3-(4-CHLOR-BUTYL)-4-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL-5-CARBOXYLAT (161) .....	191

<b>6.11 HERSTELLUNG WEITERER 3,4-FUNKTIONALISierter INDOL-5-CARBOXYLATE UND DECARBOXYLIERUNGSPRODUKTE .....</b>	<b>193</b>
6.11.1 SYNTHese VON METHYL-3-{4-[4-(2-CARBAMOYL-BENZOFURAN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-BUTYL}-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBOXYLAT (157I) .....	193
6.11.2 SYNTHese VON METHYL-3-{4-[4-(2-CARBAMOYL-BENZOFURAN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-BUTYL}-4-METHOXY-1 <i>H</i> -INDOLE-5-CARBOXYLAT (162A) .....	194
6.11.3 SYNTHese VON 3-{4-[4-(4-CYANOPHENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-BUTYL}-4-HYDROXY-1 <i>H</i> -INDOL (162B) .....	196
6.11.4 SYNTHese VON 4-HYDROXY-3-[4-(4-PHENYLPiPERIDIN-1-YL)-BUTYL]-1 <i>H</i> -INDOL (162C) .....	197
<b>6.12 UMWANDLUNG DES BENZOATS 107 IN DAS BENZONITRIL .....</b>	<b>199</b>
6.12.1 SYNTHese VON 4-AMINO-2-HYDROXYBENZAMID (165) .....	199
6.12.2 SYNTHese VON <i>N</i> -BOC-4-AMINO-2-HYDROXYBENZAMID (166) .....	200
6.12.3 SYNTHese VON <i>N</i> -BOC-4-AMINO-2-HYDROXYBENZONITRIL (167) .....	201
6.12.4 SYNTHese VON 4-AMINO-2-HYDROXYBENZONITRIL (136) AUS 167 .....	202
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>203</b>

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1: UMSÄTZE WICHTIGER PSYCHOPHARMAKA-MÄRKTE .....	2
ABBILDUNG 1.2: UMSATZ DER ANTIDEPRESSIVA NACH JAHREN IN MIO. TAGESDOSEN. ....	3
ABBILDUNG 1.3: DER NEUROTRANSMITTER SEROTONIN. ....	4
ABBILDUNG 1.4: EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG HALLUZINOGEN WIRKENDER SUBSTANZEN MIT INDOLETHYLAMIN GERÜST. ....	5
ABBILDUNG 2.1: DIE BEIDEN MAOI TRANCYLCYPROMIN UND MOCLOBEMID. ....	12
ABBILDUNG 2.2: EINE AUSWAHL VON WELTWEIT ERFOLGREICHEN TCA. ....	12
ABBILDUNG 2.3: NEBENWIRKUNGSSPEKTRUM VON AMITRIPTYLIN .....	13
ABBILDUNG 2.4: WICHTIGE WIRKSTOFFE DER ANTIDEPRESSIVAKLASSE DER SSRI. ....	14
ABBILDUNG 2.5: DIE KOMBINIERTEN SSRI U. SNRI WIRKSTOFFE VENLAFAXIN UND DULOXETIN. ....	17
ABBILDUNG 2.6: DER UNSELEKTIVE 5-HT <sub>1A</sub> -ANTAGONIST PINDOLOL UND DER SELEKTIVE ANTAGONIST WAY-100635 .....	19
ABBILDUNG 2.7: ZWEI VERBINDUNGEN MIT DUALEM WIRKMECHANISMUS (SSRI UND 5-HT <sub>1A</sub> ANTAGONISMUS). ....	19
ABBILDUNG 2.8: DIE PIPERAZINE 25 UND 26 ALS SSRI UND 5-HT <sub>1A</sub> -AGONISTEN. ....	20
ABBILDUNG 2.9: DER POTENTE DUALE WIRKSTOFF VILAZODONE VON MERCK KGAA. ....	21
ABBILDUNG 2.10: DIE BEIDEN IDENTIFIZIERTEN METABOLITE 27A UND 27B VON VILAZODONE. ....	25
ABBILDUNG 3.1: DIE AKTIVEN METABOLITE VON GÄNGIGEN AD DER WIRKSTOFFKLASSE SSRI. ....	27
ABBILDUNG 3.2: INDOLSTRUKTURELEMENTE DER VILAZODON-METABOLITE 27A UND 27B. ....	28
ABBILDUNG 3.3: ZWEI BISHER UNBEKANNTE STRUKTUREN DER KLASSE DER O-HYDROXY INDOL-5-CARBONSÄUREN. ....	29
ABBILDUNG 3.4: EXEMPLARISCHE AUSWAHL VON C-3 SUBSTITUIERTEN INDOL-5- CARBOXAMIDEN UND INDOL-5-CARBONSÄUREN. ....	30
ABBILDUNG 4.1: DARZUSTELLEND EDUKTE FÜR SYNTHESEN DER KATEGORIEN Ia, Ib, IIaB. ....	37
ABBILDUNG 4.2: STRUKTUR VON [BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)FERROCEN]PALLADIUM- DICHLORID. ....	52
ABBILDUNG 4.3: DIE MÖGLICHEN CYCLISIERUNGSPRODUKTE 135A-C DES INDOLS 135. ....	72
ABBILDUNG 4.4: DAS BEOBACHTETE ENTSCHÜTZTE PHENOL 150A BEI BASISCHER AUFARBEITUNG. ....	79
ABBILDUNG 4.5: AUSGEWÄHLTE N-HETEROCYCLEN FÜR DIE N-ALKYLIERUNGEN. ....	83
ABBILDUNG 4.6: DAS CHINCHONIDIUMBROMID 176* ALS PHASENTRANSFERKATALYSATOR FÜR DIE ENANTIOSELEKTIVE ALKYLIERUNG DES $\alpha$ -C ATOM .....	98
ABBILDUNG 5.1: SYNTHETISIERTE VIERFACH UNTERSCHIEDLICH FUNKTIONALISIERTE O-iodaniline. ....	103
ABBILDUNG 5.2: SYNTHETISIERTE NEUARTIGE OXY-1H-INDOL-5-CARBONITRILE. ....	103
ABBILDUNG 5.3: 6-OH-VILAZODONE (27A) UND 4-OH-VILAZODONE (27B). ....	104
ABBILDUNG 5.4: SYNTHETISIERTE NEUARTIGE OXY-1H-INDOL-5-CARBOXYLATE. ....	105

## Schemaverzeichnis

SCHEMA 1.1: KÖRPEREIGENE SEROTONIN-SYNTHESE MIT ANSCHLIEßENDEM METABOLISMUS. ....	6
SCHEMA 2.1: DIE TECHNISCHE SYNTHESE VON VILAZODONE (27) ENTWICKELT BEI MERCK, DARMSTADT. ....	22
SCHEMA 2.2: DARSTELLUNG DES PIPERAZINYL-BENZOFURANS 32 AUS ETHYL-4-NITROBENZOFURAN-2-CARBOXYLAT (33) NACH EINER BEI MERCK, DARMSTADT ENTWICKELTEN SYNTHESE. ....	23
SCHEMA 2.3: SCHLÜSSELSCHRITT DER BISHER EINZIGEN SYNTHESE ZU 6-OH-VILAZODONE (27A) ÜBER EINE JAPP-KLINGEMANN-INDOLSYNTHESE. ....	26
SCHEMA 4.1: KATEGORISIERUNG ZUM AUFBAU DER INDOLRING-STRUKTUR NACH SUNDBERG. ....	32
SCHEMA 4.2: KATEGORIE II <sub>DF</sub> - DIE SYNTHESE EINES 4,5-FUNKTIONALISIERTEN INDOLS ÜBER EINE DIELS-ALDER-REAKTION NACH SEITZ. ....	34
SCHEMA 4.3: KATEGORIE I <sub>A</sub> - DIE INDOLSYNTHESE NACH LEIMGRUBER-BATCHO. ....	35
SCHEMA 4.4: KATEGORIE I <sub>A</sub> – DIE INDOLSYNTHESE NACH SÖDERBERG. ....	35
SCHEMA 4.5: KATEGORIE I <sub>B</sub> - MADELUNG-INDOLSYNTHESE ÜBER DAS O-ALKYLMIDAT. ....	36
SCHEMA 4.6: INDOLSYNTHESE NACH II <sub>AB</sub> ÜBER EIN O-AMINOENZYL-CARBANION-ÄQUIVALENT. ....	36
SCHEMA 4.7: KATEGORIE I <sub>C</sub> – MORI-BAN-SYNTHESE AUSGEHEND VON EINEM N-ALLYLANILID 62 NACH SUNDBERG. ....	38
SCHEMA 4.8: KATEGORIE I <sub>C</sub> – SYNTHESE VON 2-AMINOINDOLEN NACH WITULSKI. ....	38
SCHEMA 4.9: DER MECHANISMUS DER FISCHER-INDOL-SYNTHESE. ....	39
SCHEMA 4.10: KATEGORIE II <sub>AC</sub> - FISCHER INDOLSYNTHESE VON BUCHWALD. ....	39
SCHEMA 4.11: JAPP-KLINGEMANN-VARIANTE DER FISCHER-INDOL-SYNTHESE. ....	40
SCHEMA 4.12: KATEGORIE II <sub>AC</sub> – JAPP-KLINGEMANN-INDOLSYNTHESE BEI DER DARSTELLUNG VON SUMATRIPTAN (4) NACH PETE. ....	40
SCHEMA 4.13: KATEGORIE II <sub>AC</sub> - SUGASAWA-INDOL-SYNTHESE. ....	41
SCHEMA 4.14: KATEGORIE II <sub>AC</sub> - PALLADIUM-KATALYSIERTE LAROCK-SYNTHESE ZU 3-SUBSTITUIERTEN INDOLEN. ....	42
SCHEMA 4.15: ENANTIOMERENREINE DARSTELLUNG VON L-TRYPTOPHANDERIVATE ÜBER DIE LAROCK-SYNTHESE. <sup>[93]</sup> ....	42
SCHEMA 4.16: PSILOCIN-SYNTHESE (3A) AUSGEHEND VON DEM O-IODANILIN 87 UNTER LAROCKBEDINGUNGEN. ....	43
SCHEMA 4.17: MECHANISMUS DER PD-KATALYSIERTEN INDOLSYNTHESE NACH LAROCK. ..	45
SCHEMA 4.18: RETROSYNTHESESCHHEMA FÜR DIE 3,5,6-FUNKTIONAL-ISIERTEN UND 3,4,5-FUNKTIONALISIERTEN INDOLE ÜBER DIE LAROCK-SYNTHESE. ....	47
SCHEMA 4.19: SCHUTZ DER SAUERSTOFFFUNKTIONEN VON PAS (38). ....	48
SCHEMA 4.20: GEMISCH IODIERTER VERBINDUNGEN NACH DER REAKTION VON 103 MIT IODMONOCHORID. ....	48
SCHEMA 4.21: SYNTHESE DER LAROCK-VORSTUFE 101 MIT IODMONOCHLORID. ....	48
SCHEMA 4.22: SELEKTIVE MONOIODIERUNG VON 103 MIT BTMA-ICl <sub>2</sub> . ....	49
SCHEMA 4.23: SYNTHESE VON BTMA-ICl <sub>2</sub> (105) NACH KAGJIAESHI. ....	50
SCHEMA 4.24: DARSTELLUNG DES 3-IODDERIVATS 108 AUSGEHEND VON PAS (38). ....	50
SCHEMA 4.25: EINFÜHRUNG DER METHYLEETHERSCHUTZGRUPPE IN 108. ....	50
SCHEMA 4.26: LAROCK-INDOL-SYNTHESE MIT 101 ZU DEM 3,5,6-FUNKTIONALISIERTEN INDOL 111. ....	51

SCHEMA 4.27: LAROCK-SYNTHESE MIT 102 ZUM 3,4,5-FUNKTIONALISIERTEN INDOL 113...	53
SCHEMA 4.28: RETROSYNTHETISCHE ZERLEGUNG VON 6-OH-VILAZODONE (27A). ....	54
SCHEMA 4.29: HYDRIERUNG DER NITROGRUPPE ZUM AMIN 114 IN GEGENWART EINER NITRILGRUPPE. ....	55
SCHEMA 4.30: SELEKTIVE IODIERUNG VON 114 MIT BTMA-ICl <sub>2</sub> (105). ....	55
SCHEMA 4.31: LAROCK-SYNTHESE ZUM INDOLBAUSTEIN 120. ....	56
SCHEMA 4.32: HERSTELLUNG DES SILYLACETYLENS 119 FÜR DIE LAROCK-SYNTHESE. ....	56
SCHEMA 4.33: DESILYLIERUNG VON 120 MIT 2N HCL ZU 122. ....	56
SCHEMA 4.34: SPALTUNG DES METHYLETHERS 122 ZUM HYDROXYINDOL 118. ....	57
SCHEMA 4.35: DIE SYNTHESE VON 6-OH-VILAZODON (27A) DURCH N-ALKYLIERUNG. ....	58
SCHEMA 4.36: SYNTHESE DES 6-MEO-VILAZODON 27C. ....	59
SCHEMA 4.37: LAROCK-SYNTHESE ÜBER DAS 3-(CHLORPROPYL)-INDOL 131 ZUM HYDROXYINDOL 129. ....	63
SCHEMA 4.38: RETROSYNTHESE FÜR DEN 4-HYDROXY-METABOLITEN VON VILAZODONE (27B). ....	66
SCHEMA 4.39: HYDRIERUNG VON 134 MIT Pd-C-5% ZU 136. ....	67
SCHEMA 4.40: UNSELEKTIVE IODIERUNG VON 136 MIT BTMA-ICl <sub>2</sub> (105). ....	67
SCHEMA 4.41: SCHUTZ DER FREIEN HYDROXYGRUPPE IN 137 ALS METHYLETHER 139. ....	69
SCHEMA 4.42: LAROCK-SYNTHESE MIT DESILYLIERUNG UND DEMETHYLIERUNG ZUM INDOL 135. ....	69
SCHEMA 4.43: SYNTHESEVERSUCH DES 4-OH-METABOLITEN 27B ANALOG DEN BEDINGUNGEN ZUM 6-OH-METABOLITEN 27A. ....	71
SCHEMA 4.44: ALTERNATIVROUTE ZU 27B ÜBER DEN INDOLTRICYCLUS 143. ....	73
SCHEMA 4.45: SYNTHESE DER LAROCK-VORSTUFE 146 DURCH N-ALKYLIERUNG. ....	74
SCHEMA 4.46: FEHLGESCHLAGENE LAROCK-SYNTHESE MIT DEM PIPERAZINDERIVAT 128. ....	75
SCHEMA 4.47: DIE SYNTHESE VON 4-MEO-VILAZODONE (27J). ....	76
SCHEMA 4.48: RETROSYNTHESE ZU 5-CARBOXY-6-HYDROXY-INDOLEN. ....	78
SCHEMA 4.49: DARSTELLUNG DES IODANILINS 150 AUS DEM ANILIN 103. ....	79
SCHEMA 4.50: SYNTHESEVERSUCH DER 6-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄURE 130 ÜBER DIE SILYLVARIANTE. ....	80
SCHEMA 4.51: DIE TETRAHYDROCARBAZOLBILDUNG ZU 154 UNTER BASISCHEN BEDINGUNGEN. ....	81
SCHEMA 4.52: DIE SYNTHESE ZUR 6-HYDROXYINDOL-5-CARBONSÄURE 130. ....	82
SCHEMA 4.53: RETROSYNTHESE DER 4-HYDROXY-INDOL-5-CARBONSÄUREN 44D. ....	88
SCHEMA 4.54: DIE DARSTELLUNG DER 4-HYDROXY-INDOLE 158, 159 UND 161 ÜBER LAROCK-SYNTHESE. ....	89
SCHEMA 4.55: MECHANISMUS DER KRAPCHO-DECARBOXYLIERUNG ZU 162A UND 162C. ....	91
SCHEMA 4.56: MÖGLICHE SYNTHESE VON 4-HYDROXYINDOLEN ÜBER EINE DIRIGIERENDE SCHUTZGRUPPE. ....	92
SCHEMA 4.57: UMWANDLUNG VON PAS (38) ZU 4-AMINO-2-HYDROXYBENZONITRIL (136) ....	93
SCHEMA 4.58: SYNTHESE DES O-IODANILINS 116 NACH MACKMAN. ....	94
SCHEMA 4.59: DISKUTIERTER SYNTHESEVERBESSERUNG DER METHODE NACH MACKMAN ZU DEN AROMATEN 114 UND 116 AUSGEHEND VON PAS (38). ....	95
SCHEMA 4.60: RETROSYNTHETISCHE ZERLEGUNG VON (L)-5-CARBOXY-6-HYDROXY- TRYPTOPHAN 170. ....	96
SCHEMA 4.61: ENANTIOSELEKTIVE (L)-TRYPTOPHAN-SYNTHESE NACH S.L. CASTLE. ....	97
SCHEMA 5.5: SYNTHESE VON 7-CARBOXY-6-HYDROXYINDOLDERIVAT (181) AUS 180. .....	107

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1.1: SEROTONINREZEPTOREN, VORKOMMEN UND STEUERUNG. ....	7
TABELLE 2.1: VERGLEICH DER IC <sub>50</sub> -WERTE FÜR 5-HT-, NORADRENALIN- UND DOPAMIN- TRANSPORTER-HEMMUNG FÜR GÄNGIGE SSRI-WIRKSTOFFE MIT TCA.....	15
TABELLE 4.1: VARIATION DES Pd-KATALYSATORS IN DER MODELLREAKTION VON 101 MIT 110 UNTER LAROCK-BEDINGUNGEN ZU 111. ....	52
TABELLE 4.2: ZUSAMMENFASSUNG DER SYNTHESEN ZUR PIPERAZINVARIAION AN 118. ...	61
TABELLE 4.3: DIE CHROMENONSTRUKTUREN A-F ALS 5-HT <sub>1A</sub> -AGONISTEN UND SSRI.....	62
TABELLE 4.4: ZUSAMMENFASSUNG DER SYNTHESEN ZUR PIPERAZINVARIAION AN 129. ...	64
TABELLE 4.5: DIE AUSWIRKUNG DES LÖSEMittelWECHSELS AUF DAS PRODUKT- VERHÄLTNIS FÜR DIE IODIERUNG VON 136. ....	68
TABELLE 4.6: ERGEBNISSE DER N-ALKYLIERUNG DURCH 148, 149 UND 151 AN AUSGE- WÄHLTEN HETEROCYCLEN. ....	84
TABELLE 4.7: ERGEBNISSE DER METHYLCARBOXYLATVERSEIFUNG MIT 1N NaOH. ....	86
TABELLE 4.8: ERGEBNISSE DER N-ALKYLIERUNG DURCH DIE INDOLE 158, 159 UND 161 AN STICKSTOFFBASEN. ....	90
TABELLE 4.9: VERGLEICH DER IC <sub>50</sub> -WERTE DES 5-HT <sub>1A</sub> -REZEPTORS, DER SERT- HEMMUNG UND DES D <sub>2</sub> -REZEPTORS SOWIE DER PPB UND DER LÖSLICHKEIT VON 27 UND 27A. ....	99
TABELLE 4.10: VERGLEICH DER BERECHNETEN PK <sub>A</sub> -WERTE, LOG D UND LÖSLICHKEIT S FÜR AUSGEWÄHLTE, IN DIESER ARBEIT SYNTHETISIERTE VERBINDUNGEN. .	100

## Abkürzungsverzeichnis

18-K-6	18-Krone-6-Ether
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AC	Adenylatcyclase
AD	Antidepressivum/Antidepressiva
Äq.	Äquivalente
BBN	Borabicyclononan
Boc	tert-Butoxycarbonyl
Bp	Siedepunkt
BTMA-ICl <sub>2</sub>	<i>N,N,N,N</i> -Benzyl-trimethylammonium-dichloroiodat
DA	Dopamin
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N,N</i> -Diisopropyl-ethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
EA	Elementaranalyse
Fp	Schmelzpunkt
GPCR	Guaninnucleotid-Protein gekoppelter Rezeptor
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylenphosphoramid
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IC <sub>50</sub>	Inhibitorkonzentration bei der 50% der Rezeptoren blockiert sind
MAO	Monoaminoxidase



MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitor
MS	Massenspektroskopie
MTBE	tert-Butyl-methylether
NA	Noradrenalin
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petroleumbenzin (40-60°C)
ppm	parts per million
quant.	quantitativ
R <sub>F</sub>	ratio of front
R <sub>T</sub>	Retentionszeit
RP	reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SERT	Serotonin-Transporterprotein
SNRI	Selektiver Noradrenalin Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin Rückaufnahme-Inhibitor
TBS	tert-Butyl-dimethylsilyl-
TBSCl	tert-Butyl-dimethylsilylchlorid
TCA	Tricyclische Antidepressiva
TEA	<i>N,N,N</i> -Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Die Zahl der dokumentierten depressiven Erkrankungen nimmt seit den 1980er Jahren beachtlich zu. Laut einer WHO-Studie von 2001 wird die Depression im Jahre 2020, nach den Herzerkrankungen, den zweiten Platz bei den Lebensqualität beeinflussenden Krankheiten einnehmen.<sup>[1, 2]</sup>

Weltweit werden 6% der Männer und 10% der Frauen in den nächsten zwölf Monaten eine depressive Phase durchlaufen, die behandelt werden müsste. Am stärksten ist hierbei die Altersgruppe der 15- bis 45-jährigen betroffen.<sup>[3]</sup> Die Rückfallquote nach einer Depressionserkrankung liegt bei 35% innerhalb zwei Jahren und bei 60% innerhalb von zwölf Jahren. Bei älteren Menschen (ab dem 70. Lebensjahr) sind diese Quoten höher, da depressive Zustände oft von gängigen Krankheiten unserer Zivilisation verursacht werden.<sup>[3]</sup>

Die Suizidrate unter den krankhaft depressiv gestörten Menschen liegt bei 15%, sofern sie in Behandlung sind. Bei den nicht behandelten Kranken wird von einer Rate bis zu 30% ausgegangen. Umgekehrt betrachtet, waren 70% der Menschen, die Suizid begangen haben, nachweislich depressiv.<sup>[4]</sup>

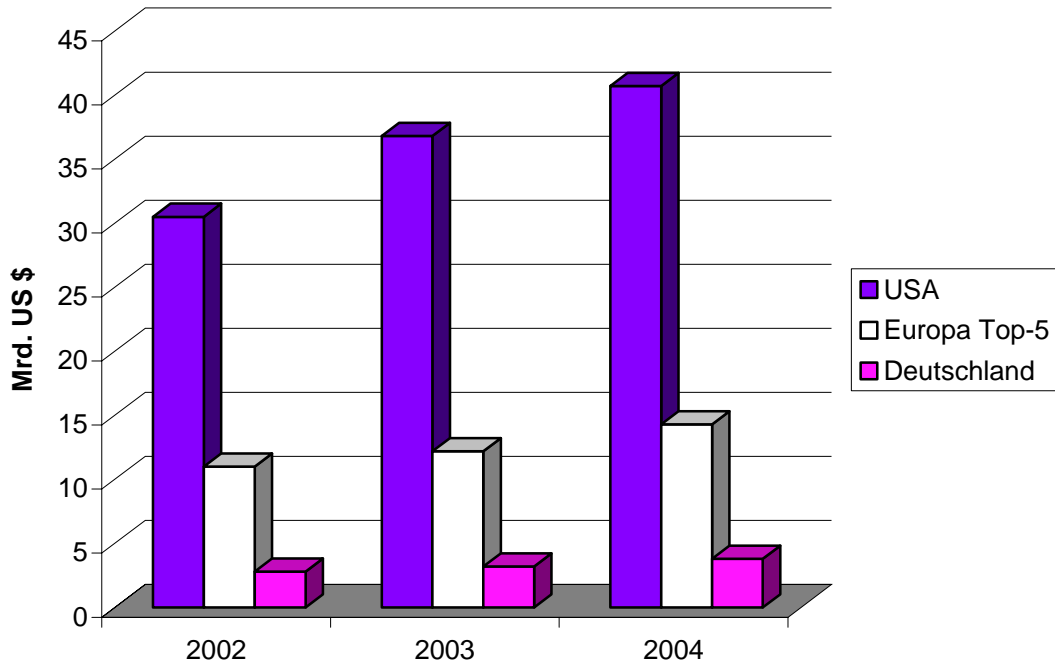
Der wirtschaftliche Schaden, der durch mentale Krankheiten resultiert, wird alleine für die USA auf mittlerweile 63 Milliarden US \$ pro Jahr geschätzt.<sup>[5]</sup>

Die statistische Erfassung depressiver Krankheiten ist durch die hohe Dunkelziffer erschwert. Laut WHO gibt es verlässliche Studien die belegen, dass drei von vier depressiven Erkrankungen nicht erkannt werden.<sup>[2]</sup>

Erfolgversprechende Behandlungsmethoden sind die psychoanalytische Betreuung und die Pharmakotherapie mit Antidepressiva (AD). Es hat sich gezeigt, dass bei 80-90% der Patienten damit eine Besserung der Symptome zu erzielen ist.<sup>[2]</sup>

Der Wachstum des AD-Marktes lässt sich eindrucksvoll an den Umsatzzahlen der im Handel befindlichen Psychopharmaka verfolgen.

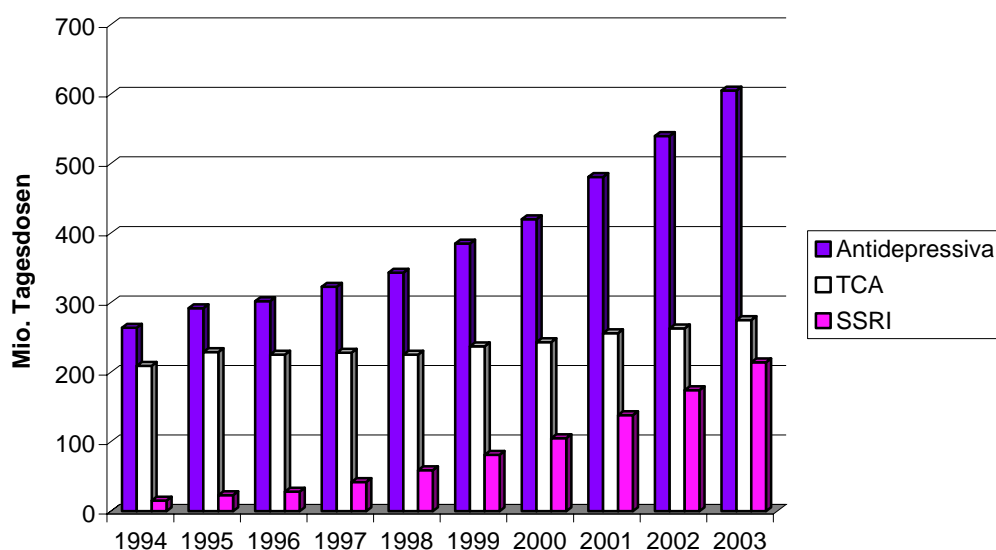
Die jährlichen Steigerungsraten liegen länderabhängig zwischen 10% und 20% (Abb. 1.1).<sup>[5-7]</sup>



**Abbildung 1.1:** Umsätze wichtiger Psychopharmaka-Märkte in Mrd. US \$ nach IMS.<sup>[6]</sup>

Auffällig ist die überdurchschnittliche Ausprägung der Umsatzzahlen für die USA. Die 285 Mio. US-Amerikaner setzten 2004 40 Mrd. US \$ für AD um. Demgegenüber wurden von 302 Mio. Europäern in den fünf bevölkerungsreichsten Ländern (Deutschland, Frankreich, Groß-Britannien, Italien und Spanien) nur 14 Mrd. US \$ umgesetzt. Deutschland liegt in Europa mit 3.8 Mrd. US \$ auf seine 82 Mio. Einwohner bezogen im statistischen Mittel.<sup>[6]</sup>

Bei Betrachtung des deutschen Marktes für AD hinsichtlich verordneter Tagesdosen über einen längeren Zeitraum, wird der Anstieg diagnostizierter depressiver Erkrankungen ersichtlich (Abb. 1.2). Auffällig ist dabei, dass der erhöhte Bedarf nicht durch die etablierten und schon länger verfügbaren Tricyclischen Antidepressiva (TCA) gedeckt wird. Zum Einsatz kommen immer mehr die in den 1990er Jahren in den Markt eingestiegenen, besser verträglichen Selektiven-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI).<sup>[8, 9]</sup>



**Abbildung 1.2:** Umsatz der Antidepressiva nach Jahren in Mio. Tagesdosen.<sup>[9]</sup>

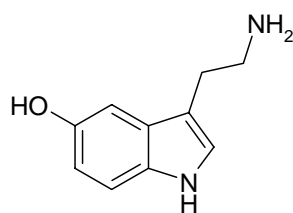
Die Ursache dieser Erkrankungen war und ist Gegenstand intensiver Forschung von Pharmaunternehmen und Hochschulen in der ganzen Welt. Gegenwärtig geht man davon aus, dass eine Absenkung der Konzentration des Neurotransmitters Serotonin und das daraus resultierende Ungleichgewicht zur Konzentration anderer Neurotransmitter im Gehirn, die Ausbildung depressiver Störungen hervorruft.<sup>[10, 11]</sup>

Auf der Suche nach geeigneten Verbindungen gegen depressive Erkrankungen ist nicht nur die effiziente Synthese der eigentlichen Wirkstoffe wichtig. Auch die Strukturen der im Körper gebildeten Metabolite müssen bekannt sein. Ohne deren analytische, biologische und toxikologische Untersuchung ist eine Zulassung des Wirkstoffes als Medikament nicht möglich, da die Arzneimittelsicherheit nicht beurteilt werden kann.

Um die biologischen Daten der Metabolite zur Verfügung stellen zu können, ist es nötig geeignete Synthesewege für diese zu erarbeiten. Damit ist gewährleistet, genügend Substanz bereitstellen zu können um die geforderten Untersuchungen durchführen zu können.

## 1.1 Der Neurotransmitter Serotonin im serotonergen System

Sowohl TCA als auch SSRI haben das Ziel die Menge des, von einer Synapse ausgeschütteten, Serotonin (**1**, Abb. 1.3) während einer Reizübertragung zwischen Nervenzellen im Gehirn zu vergrößern, um so die Verweilzeit von **1** im synaptischen Spalt zu verlängern.<sup>[10, 12]</sup>



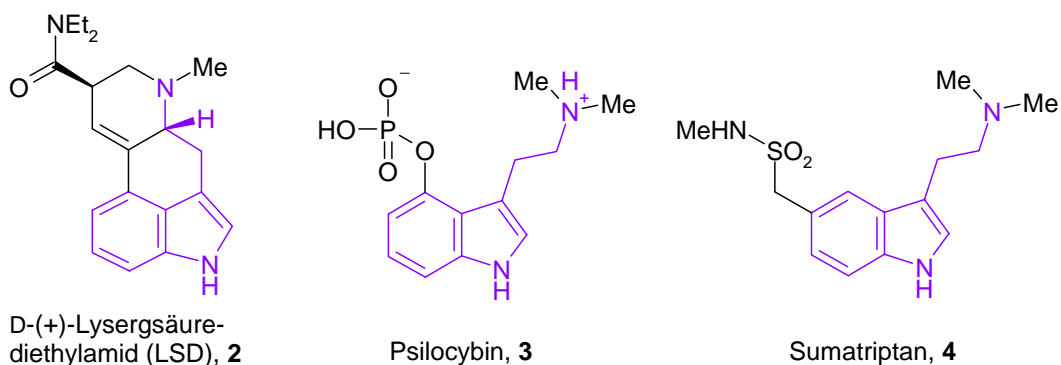
5-HT (**1**)

**Abbildung 1.3:** Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT, **1**).

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT, **1**) ist ein im Jahre 1936 identifiziertes Indolamin, das in Pflanzen, Tieren und Menschen vorkommt. Human wurde es in Thrombozyten, Mastzellen sowie Darmzellen gefunden.<sup>[10, 13-15]</sup> Serotonin (**1**) erhöht die Peristaltik der Darmmuskulatur, kontrahiert größere Arterien und erweitert Arteriolen. Bei den Blutplättchen beeinflusst es die Aggregation. Durch Erregung der Nozizeptoren ist es mitverantwortlich bei der Schmerzempfindung.<sup>[10, 13]</sup>

Im ZNS ist 5-HT (**1**) als Neurotransmitter in wichtige physiologische Funktionen und Verhaltensabläufe eingebunden. Dies reicht von der Kontrolle von Schlaf und Wachheit, emotionalem und psychotischem Verhalten, Nahrungsaufnahme, Thermoregulation, kardiovaskulären Funktionen, Erbrechen und Sexualverhalten bis hin zur Regulation von motorischen Funktionen.<sup>[10, 16]</sup>

Viele psychopharmakophore Substanzen sind Indolethylamine und besitzen das gleiche Grundgerüst wie Serotonin (**1**). In diesem Zusammenhang werden häufig das 1943 synthetisierte Alkaloid LSD (**2**) sowie das aus Pilzen isolierte Halluzinogen Psilocybin (**3**) genannt (Abb. 1.4).<sup>[10, 13, 17, 18]</sup>



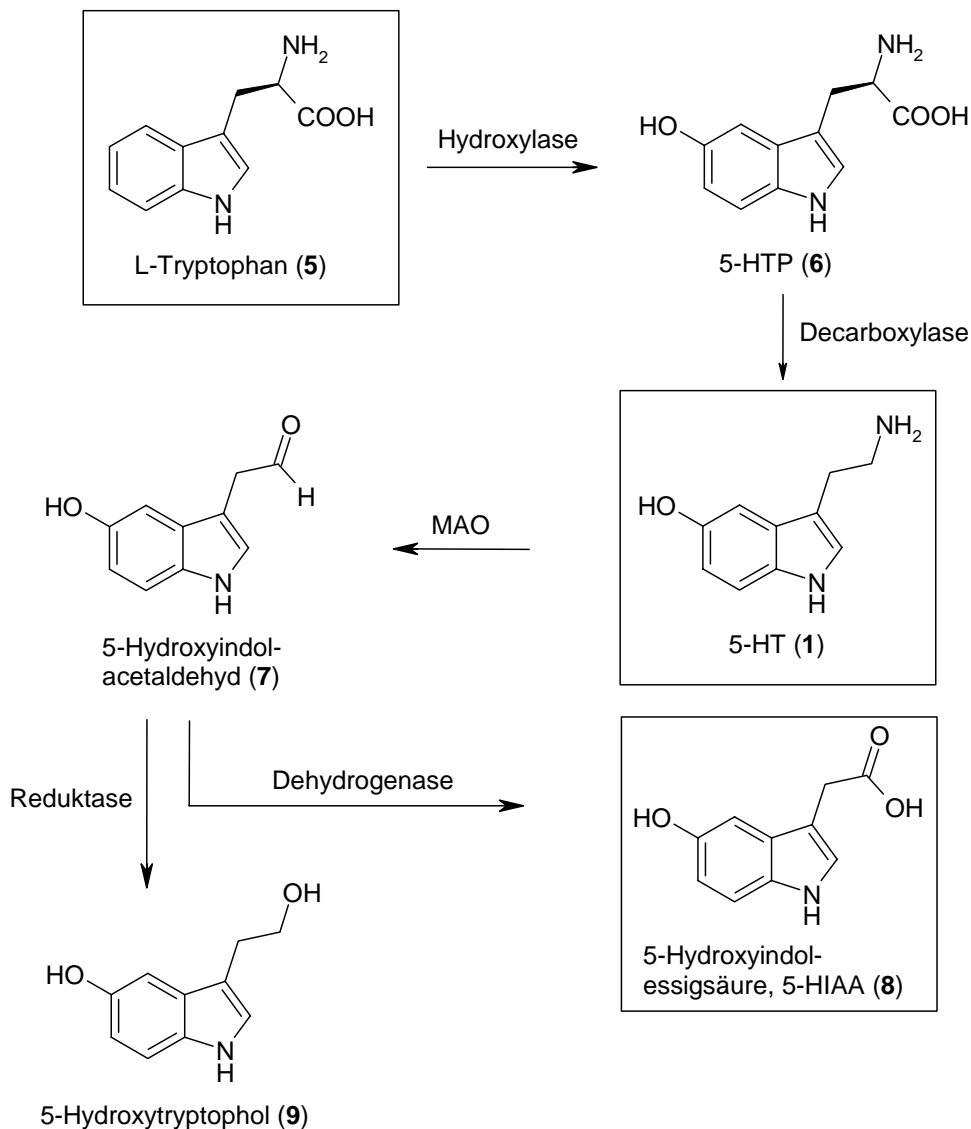
**Abbildung 1.4:** Exemplarische Darstellung halluzinogen wirkender Substanzen mit Indolethylamin Gerüst.

Ein bekannter, aus dieser Klasse entwickelter Wirkstoff ist Sumatriptan (Imigran<sup>®</sup>, **4**). Er wird erfolgreich in der Migränetherapie eingesetzt.<sup>[10, 19]</sup>

Serotonin (**1**) selbst kann die Bluthirnschranke nicht überwinden, im ZNS wirkendes **1** muss dort produziert werden.<sup>[10, 20]</sup> Die Biosynthese erfolgt enzymatisch aus der Aminosäure L-Tryptophan (**5**) über eine Hydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP, **6**) welches anschließend zu **1** decarboxyliert wird (Schema 1.1).

Die Metabolisierung von 5-HT (**1**) wird durch Monoaminoxidase (MAO) zu dem entsprechenden Aldehyd **7** eingeleitet. Dieser wird hauptsächlich zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA, **8**) abgebaut und über die Nieren ausgeschieden. Ein weiterer Metabolit von **1** ist das ebenfalls über den Aldehyd **7** durch eine Reduktase gebildete 5-Hydroxytryptophol (**9**, Schema 1).

Eine anschauliche Darstellung über den Ort der Biosynthese von Serotonin (**1**) und deren Einbindung in den nervösen Ablauf ist zusätzlich in Abbildung 1.7 gezeigt (Punkte 1 bis 4).<sup>[10]</sup>



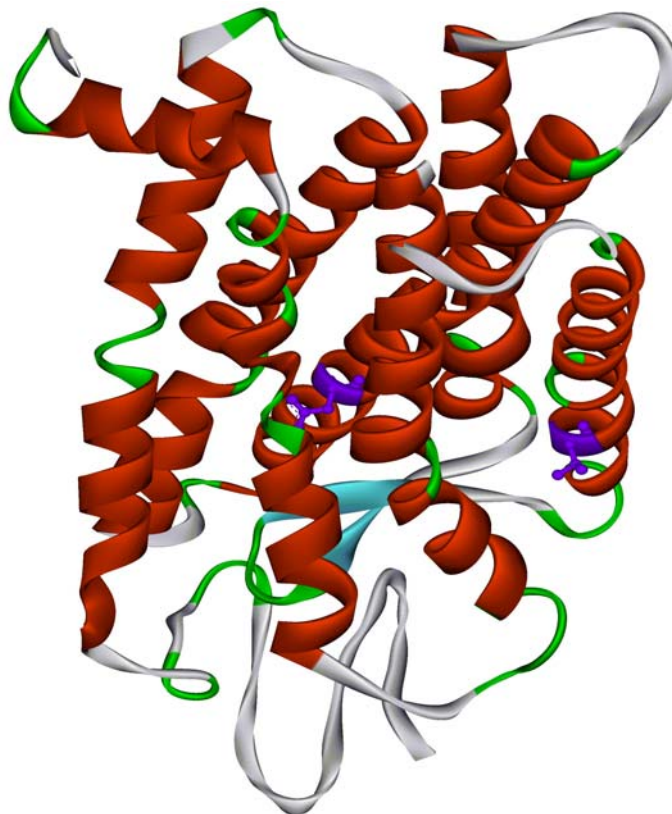
**Schema 1.1:** Körper eigene Serotonin-Synthese mit anschließendem Metabolismus.

Für keinen anderen Neurotransmitter sind eine solche Vielzahl an Rezeptoren bekannt.<sup>[16, 21-23]</sup> Die 17 beim Menschen gefundenen Typen sind in sieben Klassen aufgeteilt (5-HT<sub>1</sub> bis 5-HT<sub>7</sub>), diese wiederum bilden Subtypen aus. Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über Bezeichnung, Vorkommen und Funktion der bis heute wichtigsten Serotoninrezeptoren. Den im ZNS entdeckten Rezeptortypen 5-HT<sub>5</sub> bis 5-HT<sub>7</sub> können noch keine eindeutigen Funktionen zugeordnet werden.<sup>[24]</sup> Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor ist ein Ionenkanal, alle anderen sind an ein G-Protein gekoppelt.<sup>[10]</sup>

Rezeptor (Transduktion)	Subtyp	Vorkommen	Steuerung von
5-HT <sub>1</sub> (G-Protein gekoppelt)	5-HT <sub>1A</sub>	ZNS	Angst, Blutdruck, Schlaf, Essen Autorezeptor
	5-HT <sub>1B</sub>	ZNS	Noradrenalin, Vasodilatation Autorezeptor
	5-HT <sub>1D</sub>	Meningealgefäße ZNS Vorhof	Konstriktion Motorische Aktivität, Verhalten Autorezeptor
5-HT <sub>2</sub> (G-Protein gekoppelt)	5-HT <sub>2A</sub>	ZNS Glatte Muskulatur Thrombozyten	Neuronale Erregung Kontraktion großer Gefäße Aggregation
	5-HT <sub>2B</sub>	Meningealgefäße	Vasodilatation nach NO-Freisetzung
	5-HT <sub>2C</sub>	Plexus chorioideus	Liquorsekretion
5-HT <sub>3</sub> (Ionenkanal)		ZNS Darmnervensystem Schmerzfasern	Verhalten, Angst Übelkeit, Erbrechen Schmerz
5-HT <sub>4</sub> (G-Protein gekoppelt)		Darmmuskulatur	Motilität
		Darmnervensystem	Acetylcholinfreisetzung
		Herz ZNS	Tachykardie Dopamin-Freisetzung

**Tabelle 1.1:** Serotoninrezeptoren, Vorkommen und Steuerung, abgeändert.<sup>[25]</sup>

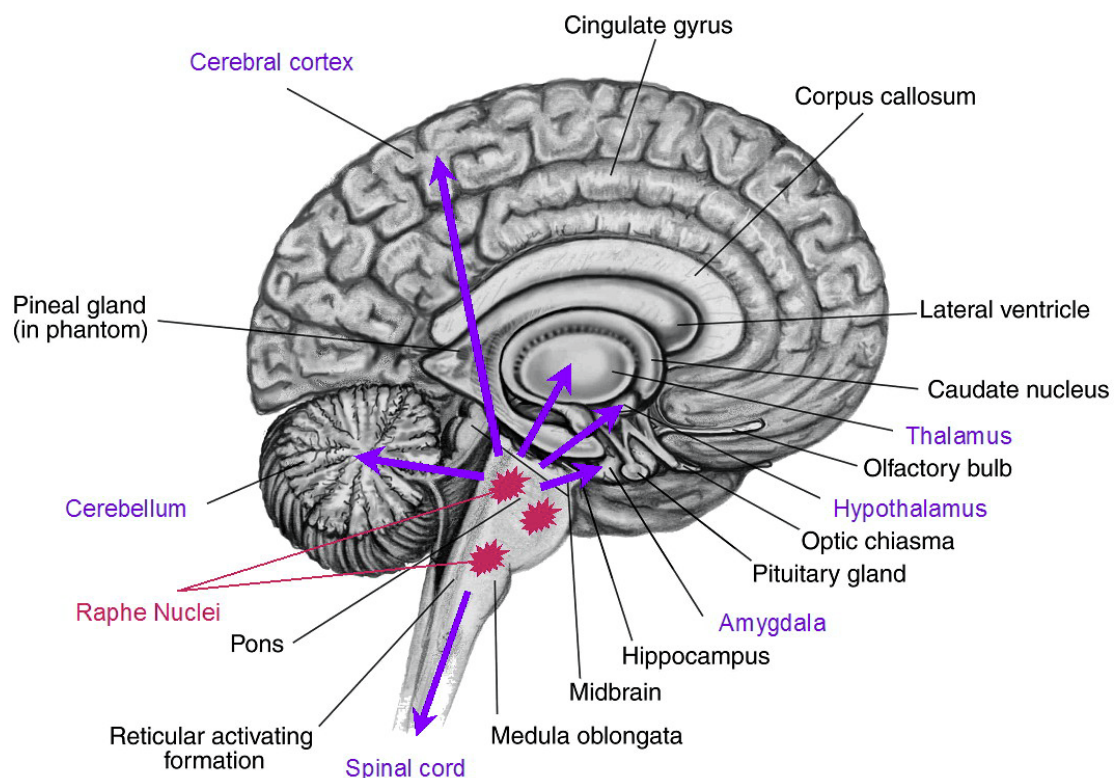
Der im Verlauf dieser Arbeit wichtige 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ist in Abbildung 1.5 gezeigt.<sup>[26]</sup> Man erkennt deutlich die, für G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) charakteristischen, sieben Helices mit denen das Protein in der Zellmembran sitzt. Die Bindungsstellen zum Neurotransmitter Serotonin (**1**) sind dunkelblau eingefärbt.



**Abbildung 1.5:** Der GPCR 5-HT<sub>1A</sub> mit Bindungsstellen zu 5-HT (dunkelblau).<sup>[26]</sup>

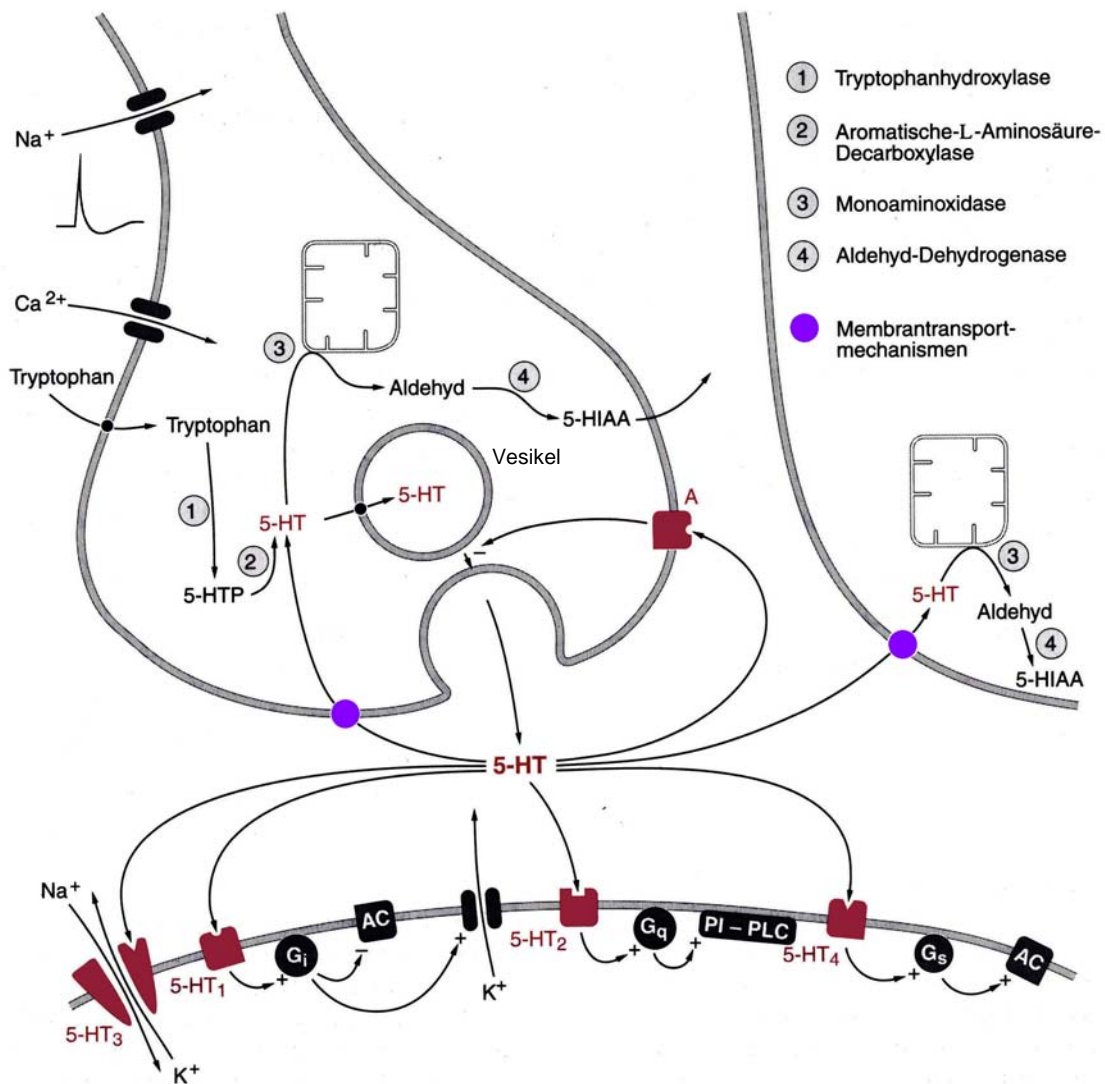


Die im ZNS vorkommenden 5-HT Rezeptoren befinden sich zu einer Vielzahl in den Raphe Nuclei im Hirnstamm (*Pons*).<sup>[16, 21, 25]</sup> Die von diesen Kernen ausgehenden Axone ziehen aufsteigend ins limbische System, Hypothalamus, Thalamus, Amygdala, Kleinhirn (*Cerebellum*) und zur Großhirnrinde (*Cerebral cortex*). Absteigende Nervenbahnen führen in das Rückenmark (*Spinal cord*, Abb. 1.6).<sup>[25]</sup>



**Abbildung 1.6:** Lage der Raphe-Kerne mit Ausrichtung der dort entspringenden Axone.

Bei der Reizübertragung zwischen zwei Nervenzellen wird, an der Synapse des einen Axons (präsynaptische Seite), das in den Vesikeln gespeicherte Serotonin (5-HT, **1**) über die Zellmembran in den synaptischen Spalt entleert (Abb. 1.7). Ist dort eine bestimmte Konzentration an **1** erreicht, wird über einen präsynaptischen Autorezeptor (A) die Serotonin-Ausschüttung gestoppt. An der postsynaptischen Membran aktiviert das ausgeschüttete Serotonin die verschiedenen 5-HT-Rezeptoren.



**Abbildung 1.7:** Schematische Darstellung der 5-HT (1) Biosynthese (Punkt 1-4), Ausschüttung, Wiederaufnahme und Metabolismus, abgewandelt.<sup>[10]</sup>

Die Rezeptoren der Subtypen 5-HT<sub>1</sub> hemmen über ein G-Protein (G<sub>i</sub>) die Adenylatcyclase (AC). 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren stimulieren über ein anderes G-Protein (G<sub>s</sub>) ebenfalls das Enzym AC. In Verbindung mit ATP steuert diese die Produktion des *second messenger* cAMP. Der Anstieg und das Absenken von cAMP in der Zelle steuert eine Vielzahl von Transportvorgängen und biochemischen Reaktionsketten, durch welche Zellen ihre Funktionen ausbilden.

Die Rezeptoren der 5-HT<sub>2</sub> Subtypen stimulieren über ein G-Protein (G<sub>q</sub>) die phosphatidylinositid spezifische Phospholipase C (PI-PLC). Diese setzt einen *second messenger* frei, der die Kontraktion glatter Muskulatur steuert.

Die Erniedrigung der 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt erfolgt durch Rückaufnahme von Serotonin in das Zellinnere. Dieser Rücktransport über die Zellwand ist durch ein 5-HT-selektives Transportprotein (SERT) realisiert (blau eingefärbt). Es sitzt mit zwölf Helices in der Membrandoppelschicht der Synapse und wird über einen  $\text{Na}^+$ -Gradient gesteuert (Abb. 1.8).<sup>[27]</sup> Nach der Wiederaufnahme kann Serotonin (**1**) zurück in ein Speichervesikel transportiert werden, oder wird durch das Enzym MAO oxidiert und durchläuft den in Schema 1.1 beschriebenen Metabolismus bis zur Ausscheidung.<sup>[10]</sup>



**Abbildung 1.8:** Berechnetes Model des 5-HT-Transporterproteins (SERT) nach Ravna.<sup>[27]</sup>

Die Rückaufnahme und die Oxidation von Monoaminen wie Serotonin (**1**) sind die beiden Mechanismen, welche die Wirkungsweise der auf dem Markt verfügbaren AD charakterisieren. Auch die aktuelle Schwerpunktforschung dieses Indikationsgebietes spielt sich in diesem Umfeld ab.

## 2 Stand der Forschung

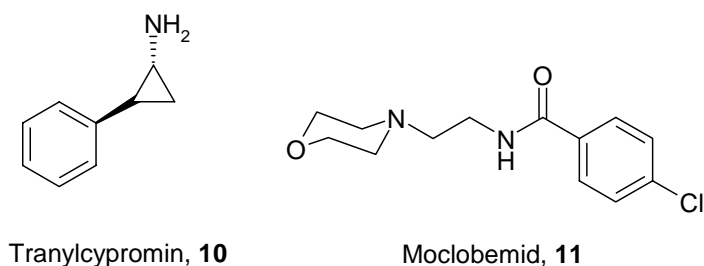
Im folgenden Kapitel wird die Entwicklung und die Wirkungsweise der AD anhand der in den Markt eingeführten Wirkstoffklassen in chronologischer Weise erläutert. Anschließend werden derzeit aktuelle Verbindungen mit dualen Wirkmechanismus diskutiert.

Das Kapitel schließt mit der Vorstellung des von Merck als AD entwickelten Wirkstoffes Vilazodone und die im Mittelpunkt dieser Arbeiten stehenden Metabolite dieser Verbindung.

### 2.1 MAO-Inhibitoren (MAOI) und Tricyclische AD (TCA)

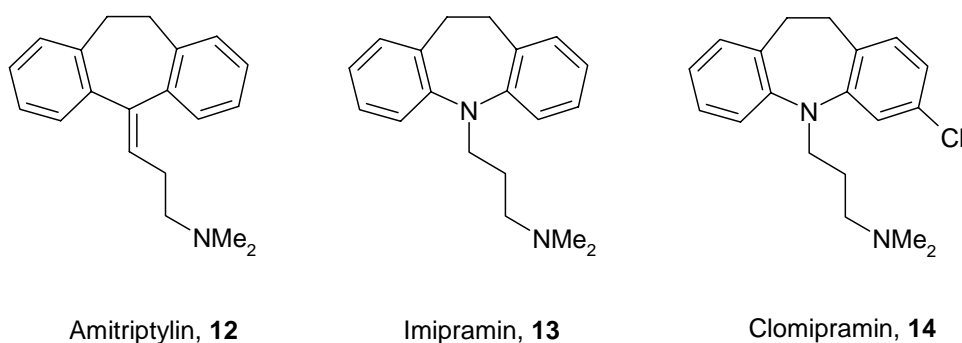
Wird der enzymatische Abbau von Serotonin (**1**) im Axon durch MAO inhibiert, steigt der Anteil an **1** der ins Vesikel zurücktransportiert wird (Abb. 1.7). Damit steht für die nächste Freisetzung mehr zur Verfügung und die Konzentration an Serotonin im synaptischen Spalt erhöht sich entsprechend. Der, bei depressiven Menschen, gesunkene 5-HT-Spiegel im Gehirn kann ausgeglichen werden.

Schon 1958 wurde der erste Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI) in den Markt eingeführt. Heute wird diese Wirkstoffgruppe nur noch selten verordnet. Dadurch, dass nicht nur Serotonin (**1**) sondern auch Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin und Histamin über MAO abgebaut werden, entwickeln MAOI wie Tranylcypromin (**10**) und Moclobemid (**11**) ein beachtliches Nebenwirkungsspektrum (Abb. 2.1).<sup>[10]</sup> Hilfreich sind diese Wirkstoffe jedoch bei extremen Depressionsschüben, da sie einen sehr schnellen Wirkungseintritt aufweisen.<sup>[10]</sup>



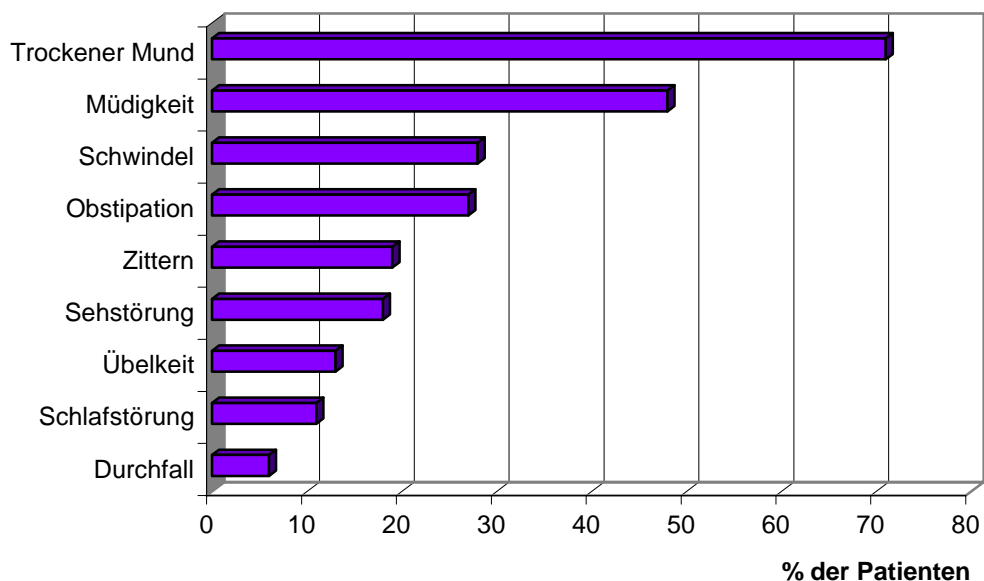
**Abbildung 2.1:** Die beiden MAOI Tranylcypromin und Moclobemid.

Die damals fast gleichzeitig aufkommende Klasse der Tricyclischen Antidepressiva (TCA) hat als Wirkmechanismus die unselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibierung (NSMRI) in die Behandlung von depressiven Zuständen eingeführt.<sup>[10]</sup> Diese Wirkstoffe, die prinzipiell das Dibenzocycloheptan-Gerüst aufweisen (Abb. 2.2), blockieren unselektiv die eng verwandten Transportmechanismen für die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin.<sup>[25]</sup>



**Abbildung 2.2:** Eine Auswahl von weltweit erfolgreichen TCA.

Das TCA Amitriptylin (**12**) ist ein marktstarker Wirkstoff gegen Depressionen, das Diamin Imipramin (**13**) ergänzt ihn auf dem Markt.<sup>[9]</sup> Clomipramin (**14**) weist eine Besonderheit auf: Durch die Chlor-Substitution am Aromaten kann die SERT-Inhibierung selektiver angesprochen werden (Faktor 14 bzgl. Noradrenalin, 3000 bzgl. Dopamin).<sup>[16]</sup> Allen TCA gemeinsam ist das ungünstige Spektrum der vor allem cholinergen Nebenwirkungen (Abb. 2.3).<sup>[28]</sup>

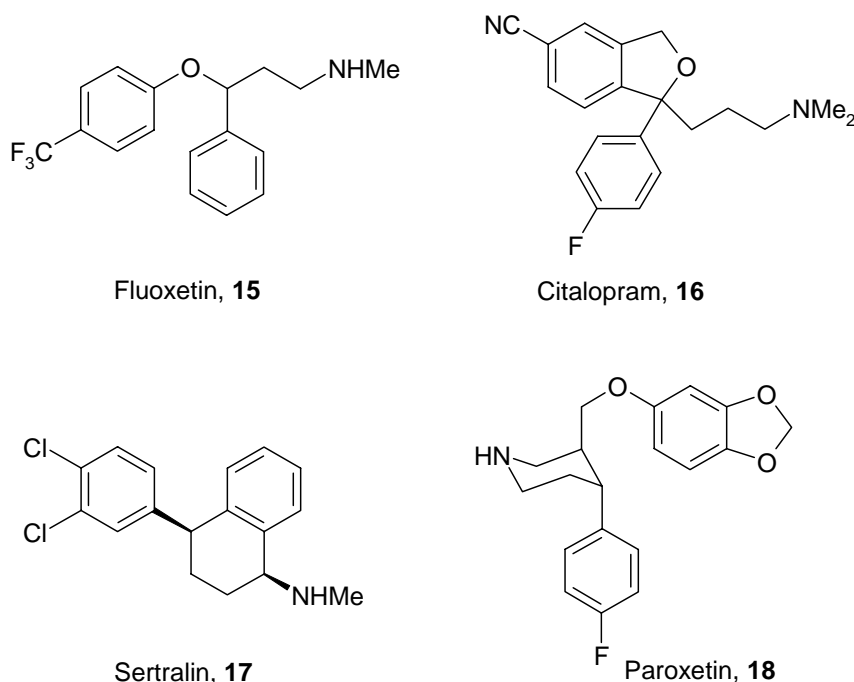


**Abbildung 2.3:** Nebenwirkungsspektrum von Amitriptylin (**12**, nach Mendels, 1992).<sup>[28]</sup>

Um das Nebenwirkungsspektrum der AD zu verbessern wurde nach Wirkstoffen gesucht, welche nicht mehr unselektiv die Rückaufnahme von Monoaminen in das Nervenaxon inhibieren, sondern diesen Mechanismus selektiv für Serotonin (**1**) ausbilden.

## 2.2 Die Wirkstoffklasse der SSRI

In den 1980er Jahren wurden die Selektiven-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) entwickelt und um 1990 in den Markt eingeführt.<sup>[16]</sup> Die Wirkstoffe zeigen wenig strukturelle Gemeinsamkeiten. Umso interessanter ist die Tatsache, dass jeder für sich in der Lage ist, selektiv den 5-HT-Transporter (SERT) der Zellmembran zu blockieren. Die Verweilzeit des ausgeschütteten Serotonins (**1**) im synaptischen Spalt wird verlängert und die Auslösung depressiver Phasen durch kritisch niedrige Konzentrationen verhindert. Trotz der chemisch unterschiedlichen Strukturen der in Abbildung 2.4 gezeigten gängigen SSRI, sind pharmakologische Unterschiede nur auf pharmakokinetischer Ebene zu finden.<sup>[16]</sup>



**Abbildung 2.4:** Wichtige Wirkstoffe der Antidepressivaklasse der SSRI.

Fluoxetin (**15**) wurde 1987 als Racemat in den Markt eingeführt. 1989 folgte dann das heute noch am häufigsten verordnete Antidepressivum Citalopram (**16**), ebenfalls als Racemat.<sup>[9]</sup> Weitere erfolgreiche Wirkstoffe folgten jeweils ein Jahr später, Sertralin (**17**) und Paroxetin (**18**). Citalopram (**16**) und Sertralin (**17**) wurden in den letzten Jahren häufiger verordnet.<sup>[9]</sup>

Dies resultiert aus dem günstigeren Interaktionspotential gegenüber **15** und **18**. Diese blockieren in der Leber Cytochrom P450 und hemmen damit die Metabolisierung von anderen Wirkstoffen und Körpergiften.<sup>[16]</sup>

In Tabelle 2.1 sind die IC<sub>50</sub>-Werte, angegeben in [nM] und die Selektivitäten bzgl. 5-HT-Transporterhemmung der vier SSRI im Vergleich mit den TCA Amitriptylin (**12**) und Clomipramin (**14**) dargestellt.<sup>[29]</sup>

Wirkstoff		IC <sub>50</sub> 5-HT-Transporter-Hemmung	IC <sub>50</sub> NA-Transporter-Hemmung	IC <sub>50</sub> DA-Transporter-Hemmung	Quotient IC <sub>50</sub> NA/IC <sub>50</sub> 5-HT
Citalopram	<b>16</b>	1.8	6100	40000	3400
Sertralin	<b>17</b>	0.2	160	48	840
Paroxetin	<b>18</b>	0.3	81	5100	80
Fluoxetin	<b>15</b>	6.8	370	5000	54
Clomipramin	<b>14</b>	1.5	21	4300	14
Amitriptylin	<b>12</b>	39	24	5300	1.6

**Tabelle 2.1:** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte angegeben in [nM] für 5-HT-, Noradrenalin (NA)- und Dopamin (DA)-Transporter-Hemmung für gängige SSRI-Wirkstoffe mit TCA nach Hyttel.<sup>[29]</sup>

Beeindruckend ist die Selektivität von Citalopram (**16**) sowie Sertalin (**17**). Dessen Selektivität gegenüber der Dopamin(DA)-Transporterhemmung ist jedoch nicht so stark ausgeprägt. Bei Paroxetin (**18**) fällt die nur leicht verbesserte Selektivität im Vergleich mit Fluoxetin (**15**) auf. Aufgrund ihrer subnanomolaren IC<sub>50</sub>-Konzentrationen können Sertralin (**17**) und Paroxetin (**18**) jedoch niedriger dosiert werden.

Das Nebenwirkungsprofil der SSRI zeigt im Vergleich mit den TCA, dass vor allem cholinerge Symptome wie trockener Mund, Müdigkeit, Schwindel, Obstipation, Zittern und Sehstörungen wesentlich reduziert werden.

Leicht erhöht sind dagegen, gerade am Anfang der Medikation, Übelkeit und Schlafstörungen. Ein weiterer Vorteil der SSRI ist die geringere Toxizität und Cardiotoxizität gegenüber den TCA und den MAOI.<sup>[16]</sup>



Die Zahl der tödlich verlaufenden Überdosierungen liegt für TCA bei 34 Fällen pro Million Verordnungen, bei MAOI sind es noch 13 und bei SSRI nur noch zwei Fälle pro Million Verschreibungen. Eine Erniedrigung der Suizidrate bei Gabe eines SSRI ist nicht reproduzierbar nachgewiesen.<sup>[30]</sup>

Leider haben TCA und SSRI einen relativ langsamen Wirkungseintritt (*onset of action*). Erst nach einer Behandlungsdauer von etwa 12 – 14 Tagen kann eine Besserung der depressiven Symptome beobachtet werden.<sup>[16, 31, 32]</sup>

Eine aktuelle Entwicklung auf dem Gebiet der SSRI ist die Zulassung von Escitalopram. Die Firma Lundbeck konnte den racemischen Wirkstoff Citalopram (**16**, Abb. 2.4) als *S*-Enantiomer Ende 2003 neu vermarkten.<sup>[33, 34]</sup> Laut Herstellerstudien kann Escitalopram niedriger dosiert werden und weist ein reduziertes Nebenwirkungsspektrum gegenüber Citalopram (**16**) auf.<sup>[9, 35]</sup> Verlässliche Daten werden aber erst Langzeitstudien liefern.

Für die Feststellung der Wirksamkeit eines AD wurden Modelle entwickelt, die rein auf dem beobachtbaren Verhalten von Tieren basieren: Schwimmtest nach Porsolt,<sup>[36]</sup> Unterdrückung von Hyperaktivität<sup>[37]</sup> und Fressverhalten unter chronischem Stress.<sup>[38]</sup> Daten aus diesen Untersuchungen weisen oft eine Diskrepanz zu *in vitro* Daten auf und lassen meist nur eine unzureichende Vorhersage für klinische Studien zu.<sup>[16]</sup>

Während der klinischen Phasen wird die Wirksamkeit eines AD durch Befragung des Patienten ermittelt, wodurch ein ausgeprägter Placeboeffekt resultiert. Oft erreichen Placebopräparate 70% (Hamilton-Depression-Skala) der Wirksamkeit des eigentlichen Wirkstoffes.<sup>[39]</sup>

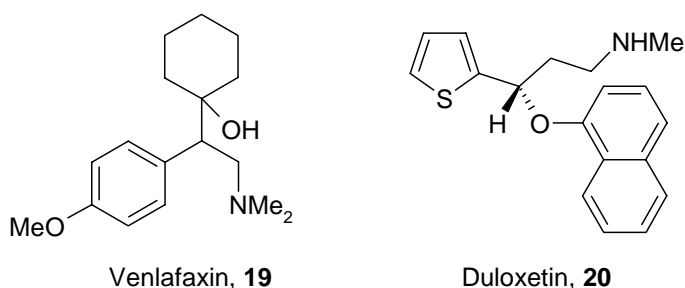
Es sei jedoch angemerkt, dass nach wie vor unverstanden bleibt warum die, durch AD bedingte, Erhöhung der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt eine Besserung depressiver Symptome hervorruft. Welche Konsequenz die Aktivierung der 5-HT-Rezeptoren im ZNS und im Gehirn auf die betroffenen Nervenzellen und ihre Funktionen haben ist unbekannt.<sup>[40]</sup>

## 2.3 Duale Wirkstoffe gegen Depression

Im Interesse der aktuellen Forschung stehen nicht mehr die reinen selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren. Heute versucht man gezielt, mit einem einzigen Wirkstoff, die Wirkung der SSRI mit einer Inhibierung des Noradrenalin-Transporter (SNRI) oder mit einer selektiven Wirkung auf bestimmte 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren zu verknüpfen. Von einem solchen dualen Wirkstoff erhofft man sich, die gute Verträglichkeit der SSRI und einen notwendigen schnellen Wirkungseintritt vereinen zu können.

### 2.3.1 Kombinierte SSRI und SNRI Wirkstoffe

Venlafaxin (**19**, Abb. 2.5) wurde 1994 in den Markt eingeführt.<sup>[41]</sup> Es zeigt gegenüber SSRI einen schnelleren Wirkungseintritt von etwa sieben Tagen. Allerdings ist die Wirkung schwach. Die IC<sub>50</sub>-Werte für SSRI und SNRI liegen im dreistellig nanomolaren Bereich.<sup>[42]</sup> Das Nebenwirkungsspektrum ist den SSRI's gegenüber trotzdem leicht verbessert. Venlafaxin (**19**) erreicht mittlerweile eine Marktstärke, die etwa Fluoxetin (**15**) oder Paroxetin (**18**) vergleichbar ist.<sup>[9]</sup>



**Abbildung 2.5:** Die kombinierten SSRI + SNRI Wirkstoffe Venlafaxin **19** und Duloxetine **20**.

Optimistisch schaut ELI LILLY der Markteinführung von Duloxetine (**20**, Abb. 2.5) in 2005 entgegen. Präklinischen und klinischen Studien zufolge, handelt es sich um den potentesten Vertreter der SNRI-Klasse.<sup>[35, 43]</sup>

Das Nebenwirkungsspektrum wurde nochmals verbessert, der Wirkungseintritt ist dem von **19** vergleichbar. Die IC<sub>50</sub>-Werte liegen im einstellig nanomolaren Bereich: SSRI = 0.53 nM; SNRI = 2.1 nM.<sup>[44]</sup> Duloxetine (**20**) kann somit niedrig dosiert werden. Erst Langzeitstudien im Markt können jedoch zeigen ob der Wirkstoff Vorteile gegenüber anderen Präparaten entwickelt.

### 2.3.2 Kombinationen aus SSRI und 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus sowie 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonismus

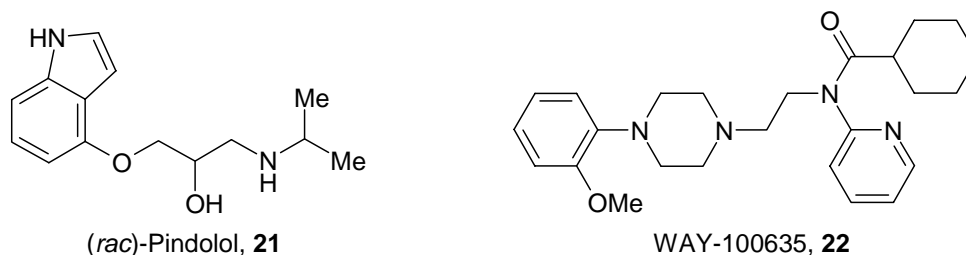
Der 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor ist nicht nur auf der postsynaptischen Seite anzutreffen sondern kommt auch mit der Funktion eines Autorezeptors an der Präsynapse vor. Durch eine Blockade wäre es möglich das Ende der Serotonin-Ausschüttung zu verzögern und die Menge des Neurotransmitters im Synaptischen Spalt zu erhöhen. Man erwartet sich davon einen schnelleren Wirkungseintritt als bei der alleinigen Gabe eines SSRI.<sup>[45]</sup>

Interessant scheint diese Theorie auch im Hinblick auf einen weiteren Effekt zu sein. Bei längerer Gabe eines SSRI steigt nach etwa vier bis sechs Wochen die Serotonin-Konzentration noch einmal an, obwohl die gegebene Dosis nicht erhöht wird. Diese Desensibilisierung der 5-HT<sub>1</sub>-Autorezeptoren wird durch den erhöhten Serotonin-spiegel ausgelöst.<sup>[46]</sup>

Die Blockade, und die Desensibilisierung der 5-HT<sub>1</sub>-Autorezeptoren durch einen höheren Serotoninspiegel, müsste sowohl durch Agonisten als auch durch Antagonisten möglich sein.

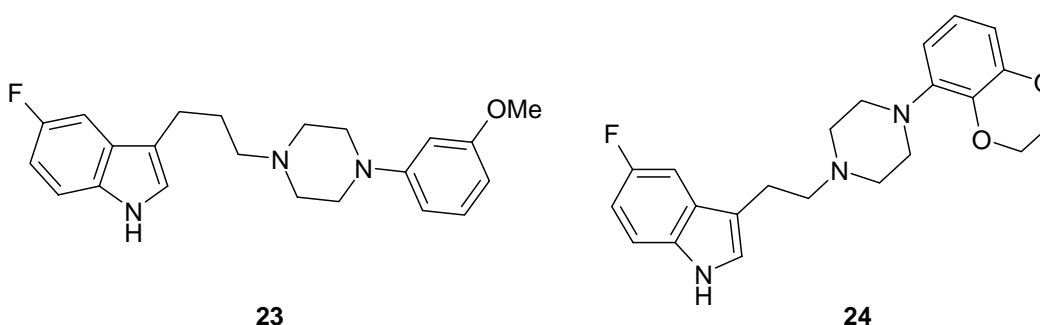
#### 2.3.2.1 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonisten in Kombination mit SSRI

Um den Effekt des höheren Serotoninspiegels bei Gabe eines SSRI in Kombination mit einem 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonisten zu überprüfen, führte man Studien durch, in denen jeweils der unselektive Antagonist Pindolol (**21**) und der selektive Antagonist WAY-100635 (**22**) von Wyeth-Ayerst mit einem SSRI kombiniert wurden (Abb. 2.6).<sup>[47]</sup>



**Abbildung 2.6:** Der unselektive 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonist Pindolol **21** und der selektive Antagonist WAY-100635 **22**.

Die positiven Ergebnisse in Microdialyse-Untersuchungen an der Ratte gaben dazu Anlass einen Liganden mit dualem Wirksystem zu entwickeln. Arbeitsgruppen von MSD und LUNDBECK haben mit den Indol-Piperazinen **23** und **24** Verbindungen publiziert die sowohl selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin inhibierten als auch den 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor blockieren (Abb. 2.7).<sup>[41]</sup>



**Abbildung 2.7:** Zwei Verbindungen mit Dualem Wirkmechanismus (SSRI und 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonismus).

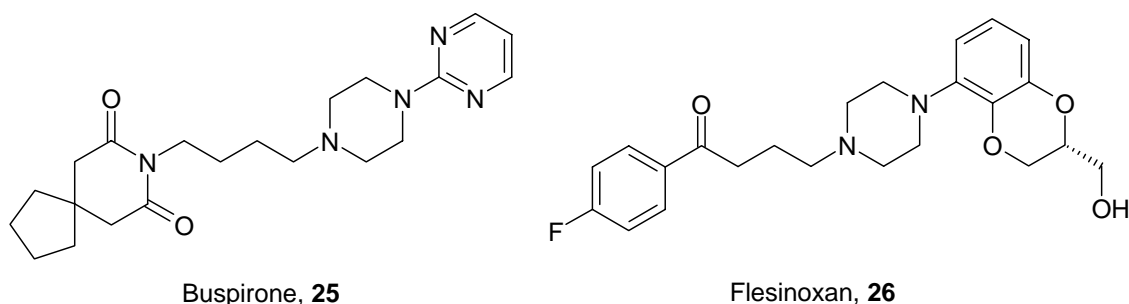
Das Forschungsgebiet ist weiter in Bearbeitung, die positiven Microdialyse-Befunde konnten bisher aber klinisch nicht überzeugend bestätigt werden.<sup>[48]</sup>

### 2.3.2.2 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten in Kombination mit SSRI

Ein dualer Wirkmechanismus, in dem SSRI mit 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus kombiniert wird scheint ein interessanter Ansatz für die Behandlung gegen Depressionskrankheiten zu sein.

Es ist bekannt, dass es pharmakologische Unterschiede zwischen den 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren der prä- und postsynaptischen Membran gibt. Eine erfolgreicher Ansatz könnte ein Ligand sein, der selektiv die Autorezeptoren der Präsynapse als Agonist stimuliert.<sup>[45]</sup>

Zwei Verbindungen die SSRI und 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus vereinen, sind die beiden Piperazine Buspirone (**25**) und Flesinoxan (**26**). Für die postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vermutet man bei ihnen einen Antagonismus (Abb. 2.8).



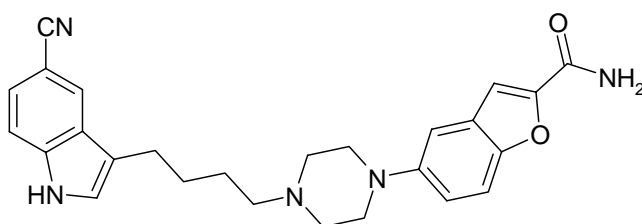
**Abbildung 2.8:** Die Piperazine **25** und **26** als SSRI und 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten.

Flesinoxan (**26**) zeigte jedoch keine ausreichende Wirkung und verursachte Nebenwirkungen, weshalb es aus den klinischen Studien herausgenommen wurde.<sup>[49]</sup> Buspirone (**25**) hat ein für AD typisches Nebenwirkungsspektrum und wird mit Erfolg als Tranquillantium gegen Angststörung verordnet. Im Gegensatz zu den üblicherweise zum Einsatz kommenden Benzodiazepinen fehlt bei **25** das Abhängigkeitsrisiko.<sup>[9]</sup>

Ein aussichtsreicher Kandidat, die Anforderungen an einen dualen Wirkstoff bezüglich SSRI und 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus zu erfüllen ist das von Merck KGaA 1996 als AD in die klinische Phase gebrachte Vilazodone (EMD 68843, **27**, Abb. 2.9).<sup>[50-52]</sup>

### 2.3.3 Der duale Wirkstoff Vilazodone (**27**, EMD68843)

Vilazodone (**27**, Abb. 2.9) ist ein potenter selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor und agiert auf der präsynaptischen Seite als 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist.<sup>[50-52]</sup> Für postsynaptische 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren scheint die Verbindung weder Agonist noch Antagonist zu sein.<sup>[45]</sup>



Vilazodone (**27**, EMD68843)

**Abbildung 2.9:** Der potente duale Wirkstoff Vilazodone (**27**, EMD68843) von Merck KGaA.

Wie schon bei vielen vorgestellten Verbindungen (Kap. 2.3.2, **22** bis **26**) mit dualem Wirkmechanismus handelt es sich auch bei Vilazodone (**27**) um ein Piperazinderivat. Am *N*-1 ist direkt ein Benzofuran benachbart während das *N*-4 mit einer flexiblen Butylengruppe substituiert ist welche am anderen Ende ein Cyanoindol auf Abstand hält.

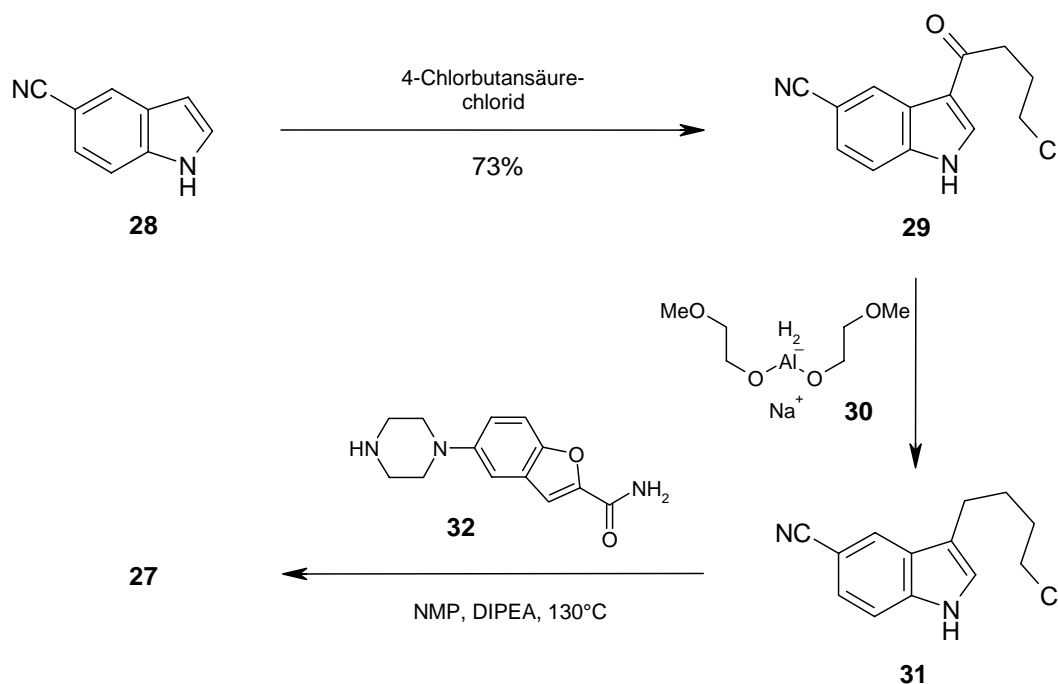
Auch wenn bei den zuvor beschriebenen Verbindungen **22** bis **26** unterschiedliche Heterocyclen zur Dekorierung der Piperazin-Stickstoffe verwendet werden, fällt doch der vergleichbare Aufbau zu Vilazodone (**27**) ins Auge.

Im Jahre 2001 lizenzierte Merck Vilazodone (**27**) an das britische Pharmaunternehmen Glaxo Smith Kline (GSK), ein Marktführer auf dem Gebiet der AD, aus. Ergänzende Studien von GSK bestätigten jedoch keine Überlegenheit von **27** gegenüber Placebo. Allerdings konnte sich auch ein als Vergleich mitlaufender, schon auf dem Markt verfügbarer Wirkstoff gegenüber Placebo in diesen Studien nicht durchsetzen.<sup>[53]</sup>

Nachdem Vilazodone (**27**) mit allen Rechten und Studienergebnissen wieder an Merck zurückgegeben war, wurde es Mitte 2004 an Genaissance auslizenziert.<sup>[53, 54]</sup> Das US-amerikanische Pharmacogenomics-Unternehmen beschäftigt sich mit der Erkennung von Krankheiten anhand genetischer Auffälligkeiten.<sup>[55]</sup> Bestimmte Formen der krankhaften Depression sind mit Polymorphismen im Promotor des 5-HT-Transporter-Gen verbunden.<sup>[56, 57]</sup> Patienten welche diesen Polymorphismus aufweisen, könnten auf die Kombination eines SSRI mit einem 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten besser ansprechen.<sup>[58]</sup> Erste klinische Studien sind für 2005 geplant.<sup>[53]</sup>

### 2.3.3.1 Die Synthese von Vilazodone (**27**)

Die Synthese von Vilazodone (**27**) gelingt ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Cyanoindol (**28**) in drei Stufen (Schema 2.1). Zunächst kann über eine Friedel-Crafts-Acylierung das Keton **29** erzeugt werden. Anschließend wird mit dem komplexen Al-Reduktionsmittel Vitride® **30** zur Butylseitenkette reduziert.<sup>[51]</sup> Der Vorläufer **31** kann mit dem Piperazinyl-benzofuran **32** in einer *N*-Alkylierung zu Vilazodone (**27**) umgesetzt werden.

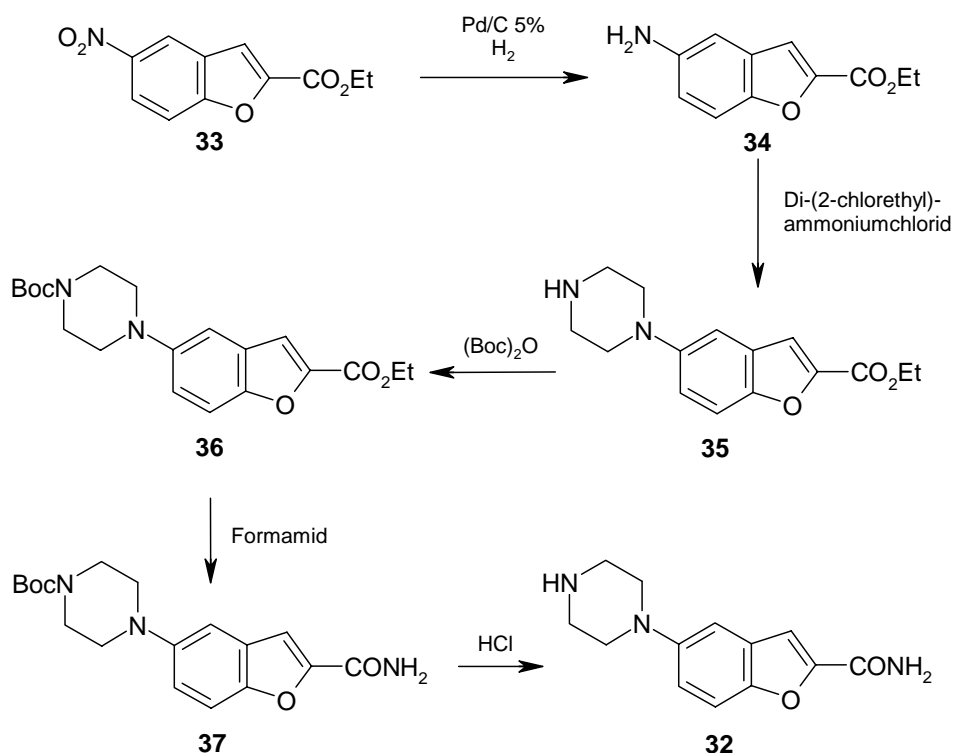


**Schema 2.1:** Die technische Synthese von Vilazodone (**27**) entwickelt bei Merck, Darmstadt.

Die Ausbeuten der Carbonylreduktion und der *N*-Alkylierung sind nicht veröffentlicht und können an dieser Stelle nicht angegeben werden.

Die Synthese des Piperazins **32** ist ausgehend von Ethyl-4-nitrobenzofuran-2-carboxylat (**33**) veröffentlicht (Schema 2.2). Durch Hydrierung an Palladium auf Kohle erhält man das 4-Aminobenzofuran **34** welches über doppelte *N*-Alkylierung zum Piperazin **35** umgewandelt werden kann. Nach Einführen der Boc-Schutzgruppe am Piperazin-Stickstoff zu **36** erhält man durch Behandeln mit Formamid das Carboxamid **37**. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit HCl liefert die Zielverbindung **32**.<sup>[51, 59]</sup>

Auch für die Synthese des Piperazinyl-benzofurancarboxamids **32** dürfen aus patentrechtlichen Gründen keine Einzelheiten und Ausbeuten angegeben werden.



**Schema 2.2:** Darstellung des Piperazinyl-benzofurans **32** aus Ethyl-4-nitrobenzofuran-2-carboxylat (**33**) nach einer bei Merck, Darmstadt entwickelten Synthese.<sup>[51]</sup>



### 2.3.3.2 Pharmakologische Daten von Vilazodone (27, EMD68843)

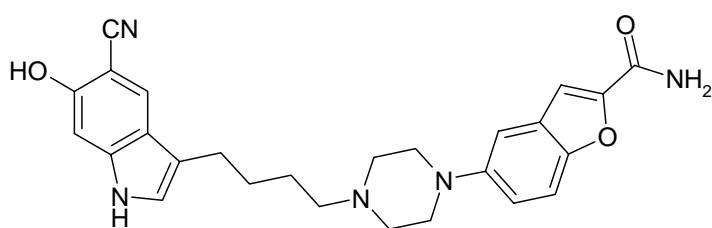
Vilazodone (**27**) hemmt den SERT mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 0.2 nM. Der 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus setzt bei einem  $IC_{50}$  von 0.5 nM ein.<sup>[59]</sup> Mit diesen subnanomolaren Konzentrationen ist es möglich, die Dosierung des Wirkstoffes niedrig zu halten. Der D<sub>2</sub>-Rezeptor (Dopamin) wird erst mit einer Wirkstoffkonzentration gehemmt, die drei Zehnerpotenzen höher liegt. Dies gewährleistet, die Dosierung so einstellen zu können, dass keine ungewollten dopaminergen Effekte auftreten.

Vilazodone (**27**) wird als Hydrochlorid verabreicht und hat in Phosphatpuffer bei physiologischem pH-Wert (pH=7.4) eine Löslichkeit von 0.1 µg/ml. Die Plasmaproteinbindung wird zu 98.4% bestimmt. Die niedrige Löslichkeit und die moderate Plasmaproteinbindung (PPB) lassen, bei den subnanomolaren  $IC_{50}$ -Werten, auf eine noch geeignete freie Wirkstoffkonzentration des lipophilen Vilazodone (**27**) schliessen, um eine Wirkung im synaptischen Spalt erreichen zu können.

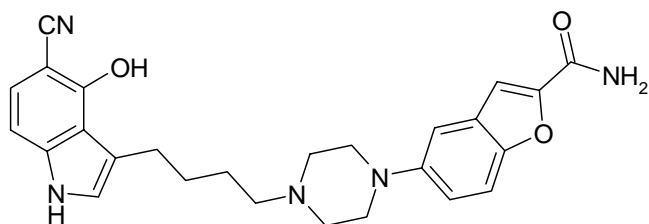
Im Vergleich mit gängigen SSRI (Kap. 2.2) scheint Vilazodone (**27**) weniger Nebenwirkungen auszubilden, insbesondere sexuelle Funktionsstörungen sind nicht beobachtet worden.<sup>[60]</sup>

### 2.3.4 Die Metabolite von Vilazodone (27, EMD68843)

Aus *in vivo* Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Metabolisierung konnten ausreichende Mengen an zwei Metaboliten des Vilazodone (**27**) erhalten werden, um einen auf NMR-spektroskopischen Daten basierenden, Strukturvorschlag formulieren zu können.<sup>[61]</sup> Es handelt sich dabei um zwei, in der Indol-Einheit des Wirkstoffs enzymatisch hydroxylierte Verbindungen (Abb. 2.10).



6-OH-Vilazodone, **27a**



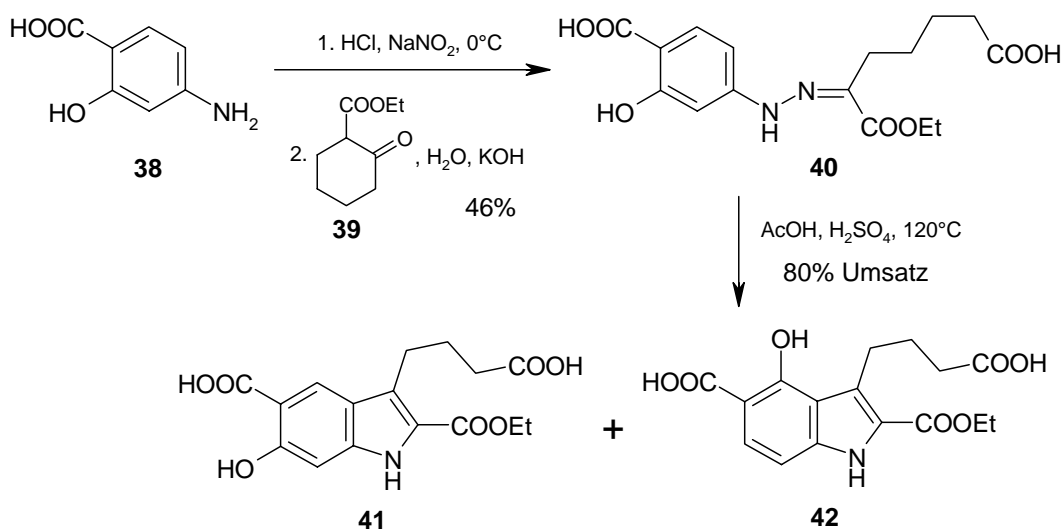
4-OH-Vilazodone, **27b**

**Abbildung 2.10:** Die beiden identifizierten Metabolite **27a** und **27b** von Vilazodone (**27**).

Der Hauptmetabolit ist das 5-[4-{4-(5-Cyano-6-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)butyl}piperazin-1-yl]benzofuran-2-carboxamid (6-OH-Vilazodone, **27a**), in geringerer Menge entsteht das 5-[4-{4-(5-Cyano-4-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)butyl}piperazin-1-yl]benzofuran-2-carboxamid (4-OH-Vilazodone, **27b**). Beide Metabolite werden durch Glucuronidierung über Leber und Nieren ausgeschieden.<sup>[61]</sup>

Um die Struktur beider Verbindungen eindeutig zu beweisen und wertvolle pharmakologische, pharmakokinetische und toxikologische Daten zu erhalten, ist es notwendig größere Mengen der beiden Metabolite **27a** und **27b** bereitstellen zu können.

Gezielte Syntheseveruche von 6-OH-Vilazodone (**27a**) parallel zur klinischen Phase seit 1997 bis zum Beginn dieser Arbeit Ende 2001 führten nicht zum gewünschten Erfolg. Angelehnt an die ersten Laborsynthesen von Carmoxirole, konnte 6-OH-Vilazodone (**27a**) über die Japp-Klingemann-Indolsynthese dargestellt werden. Die auf H. Böttcher und T. Heinrich zurückgehende Synthese wurde 2004 veröffentlicht.<sup>[62]</sup> Ausgehend von *p*-Aminosalicylsäure (**38**, PAS) wurde **27a** in zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.8% erhalten. Als Schlüsselschritt beinhaltet die Synthese einen Indolringschluss nach Japp-Klingemann des, durch Diazotierung und Umsatz mit Ethyl-2-oxo-cyclohexanon-carboxylat (**39**) gebildeten Hydrazons **40** (Schema 2.3). Dieses konnte mit 80% zu einem Gemisch der beiden regioisomeren Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **41** und **42** umgesetzt werden.



**Schema 2.3:** Schlüsselschritt der bisher einzigen Synthese zu 6-OH-Vilazodone (**27a**) über eine Japp-Klingemann-Indolsynthese.<sup>[62]</sup>

In der weiteren Synthesesequenz kommt es wiederholt zur Isolierung von Produktgemischen, die aufgrund der vorhandenen Funktionalitäten für problematische Aufreinigungsschritte sorgen. Zusätzlich sind einige Umwandlungen von Funktionalitäten während der Synthese nötig, welche das Indolgerüst außerordentlich belasten.<sup>[62]</sup>

Bezüglich des 4-OH-Vilazodones (**27b**) wurden bis zum Beginn dieser Arbeit noch keine Syntheseveruche unternommen.

## 3 Zielsetzung

### 3.1 De novo Aufbau des 6-OH-Vilazodone und 4-OH-Vilazodone

Die, für eine Zulassung von Vilazodone (**27**) wichtigen analytischen und pharmakologischen Daten der beiden Hauptmetabolite waren zu Beginn dieser Arbeit nicht verfügbar, da es keine Möglichkeit gab, größere Mengen von **27a** und **27b** zu synthetisieren.

Von vielen in Kap. 2 vorgestellten Psychopharmaka existieren aktive Metabolite.<sup>[16, 63]</sup> Diese Abbauprodukte der eigentlichen Wirkstoffe zeichnen sich durch vergleichbare (wenn auch meist höhere) IC<sub>50</sub>-Werte und durch vergleichbare HWZ aus. So sind von Fluoxetin (**15**), Citalopram (**16**) und Sertralin (**17**) jeweils das *N*-Desmethyl-Derivat **15a**, **16a** und **17a** als aktiv bekannt (Abb. 3.1). Im Falle des Fluoxetinmetaboliten Norfluoxetin (**15a**) handelt es sich sogar um die aktivere Verbindung. Bei Venlafaxin (**19**) ist es die *O*-Desmethyl-Verbindung **19a**, die als Hauptmetabolit vergleichbare Wirkung bei höherer HWZ als die Muttersubstanz besitzt.<sup>[25]</sup>

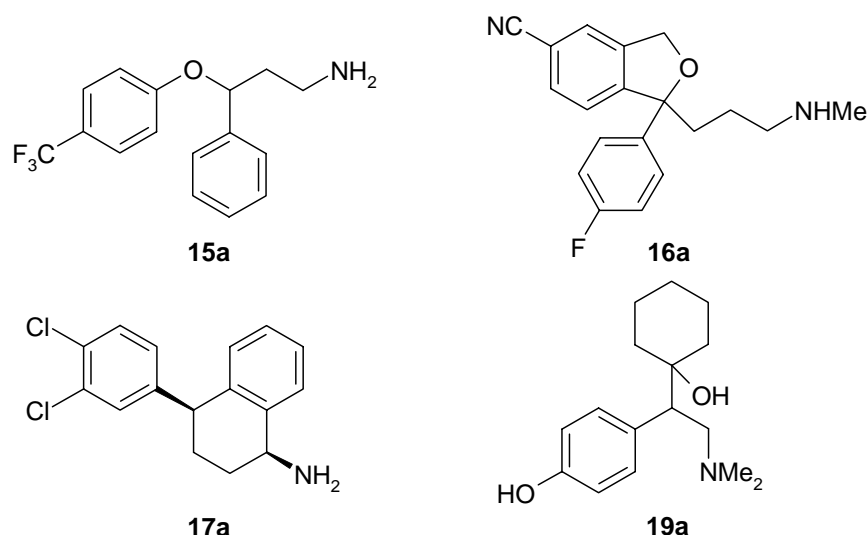
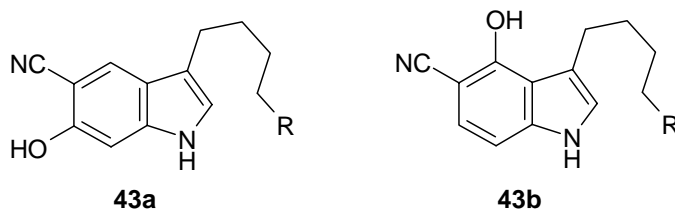


Abbildung 3.1: Die aktiven Metabolite von gängigen AD der Wirkstoffklasse SSRI.

Die in den beiden Vilazodonemetaboliten vorkommenden Indol-Substitutionsmuster **43a** und **43b** waren bis zu Beginn dieser Arbeit nicht literaturbekannt (Abb. 3.2). Da Indolderivate in der Natur eine wichtige Rolle spielen und generell von hohem pharmakologischen Interesse sind, ist die Erarbeitung eines Syntheseweges zu diesen Verbindungen sehr reizvoll.



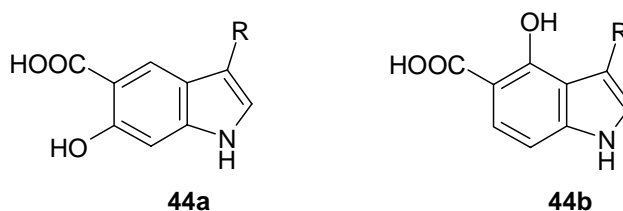
**Abbildung 3.2:** Indolstrukturelemente **43a** und **43b** der Vilazodon-Metabolite **27a** und **27b**.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es eine Synthese für die Metabolite **27a** und **27b** von Vilazodone (**27**) aus kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien zu erarbeiten. Während der Synthese sollten die beiden in Abbildung 3.1 gezeigten dreifach funktionalisierten Indolderivate **43a** und **43b** erzeugt werden. Bei dem Rest R sollte es sich idealer Weise um eine Funktionalisierung handeln, welche am terminalen Kohlenstoffatom eine weitere Substitution zulässt.

Von den hergestellten Metaboliten **27a** und **27b** sollten dann analytische und pharmakologische Daten ( $IC_{50}$ -Werte, Löslichkeiten, Bioverfügbarkeit, Plasmaproteinbindung, etc.) ermittelt werden und denen des Vilazodones (**27**) gegenüber gestellt werden. Die Bereitstellung dieser Daten ist zum einen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit wichtig, zum anderen für die klinische Registrierung von Vilazodone (**27**) unumgänglich.

### 3.2 De novo Aufbau von 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren und 4-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren

Bei der Erarbeitung erster Synthesewege zum 6-OH-Metaboliten (**27a**) vor 2001 fiel auf, dass die Klasse der *ortho*-hydroxylierten Indol-5-carbonsäuren (**44a** u. **44b**, Abb. 3.3) noch nicht explizit hergestellt wurde und praktisch unbekannt ist.

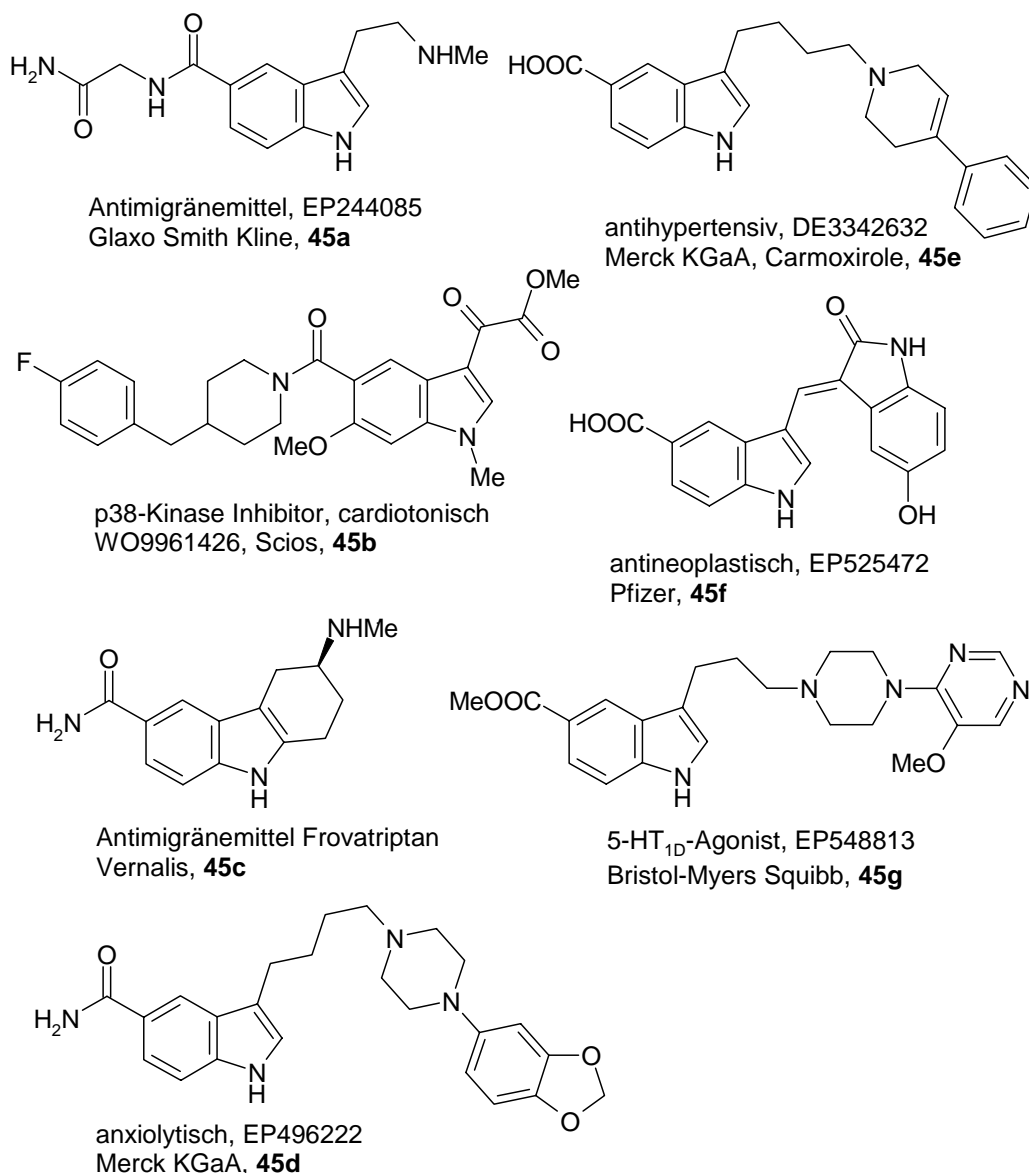


**Abbildung 3.3:** Zwei bisher unbekannte Strukturen der Klasse der *o*-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren.

Die in Abbildung 3.3 dargestellten allgemeinen Strukturen **44a** und **44b** können sowohl als wertvolle Zwischenstufen in der Synthese zu den Vilazodone-Metaboliten **27a** und **27b** interessant sein, könnten aber auch neue 3,5,6- und 3,4,5-funktionalisierte Indole von pharmakologischem Interesse zugänglich machen.

Vor allem C-3 substituierte Indol-5-carbonsäureamide haben in den letzten Jahren verschiedene pharmakologische Eigenschaften gezeigt (Abb. 3.4, **45a-d**).<sup>[64]</sup> Die Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44a** und **44b** oder deren Ester können wichtige Vorstufen für neue 6-Hydroxy- und 4-Hydroxy-Derivate dieser Wirkstoffe sein oder selbst Pharmaka darstellen.

Bei den 3-Alkylindol-5-carbonsäuren selbst finden sich eine Vielzahl pharmakologisch wirksamer Verbindungen (Abb. 3.3, **45e-g**).<sup>[64, 65]</sup> Auch hier könnten mit den Indolbausteinen **44a** und **44b** interessante, bisher unbekannte Hydroxy-Verbindungen zugänglich werden.



**Abbildung 3.4:** Exemplarische Auswahl von C-3 substituierten Indol-5-carboxamiden und Indol-5-carbonsäuren von pharmakologischem Interesse.

Seit Mitte der 1990er Jahre fällt auf, dass Verbindungen die ein gewisses pharmakologisches Potential häufig schlechte Bioverfügbarkeiten zeigen. Dieser Trend, hervorgerufen durch die schlechte Löslichkeit dieser Verbindungen scheint sich weltweit bei allen Forschungsinstitutionen zu bestätigen.<sup>[66]</sup> Der lipophile Charakter erzeugt dabei eine hohe Plasmaproteinbindung, die freie Plasmakonzentration des Pharmakons ist damit entsprechend gering.

Heute wird darauf geachtet, Verbindungen für die klinischen Phasen zu entwickeln, die allgemein den *Rules of five* von Lipinski gehorchen.<sup>[65, 67]</sup>

Hydroxy-indol-5-carbonsäuren und deren Derivate können eine wichtige Funktionalität in Pharmaka sein, um die Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen zu erhöhen und den lipophilen Charakter einer Verbindung zurückzudrängen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Synthese der in Abbildung 3.3 gezeigten Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44a** und **44b** aus kostengünstigen Ausgangsmaterialien zu entwickeln. Dabei sollte die C-3 Position des Indols so substituiert werden, dass dort eine weitere Funktionalisierung möglich wird.

### 3.3 Die Umwandlung von o-Hydroxy-carboxylaten zu o-Hydroxy-nitrilen an Aromaten über das Carboxamid

Sollte es gelingen, die geforderten Strukturen der 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44a** und 4-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44b** ausgehend von wohlfeilen Verbindungen zu synthetisieren, müsste es möglich sein, in diesen Strukturen die 5-Carboxyfunktion über das Carboxamid in die 5-Cyanofunktion umzuwandeln. Somit könnten pharmakologisch interessante Indol-5-carboxamide und die Indol-5-nitrile **43a** und **43b** aus den entsprechenden Indol-5-carbonsäuren **44a** und **44b** oder deren Ester zugänglich werden.

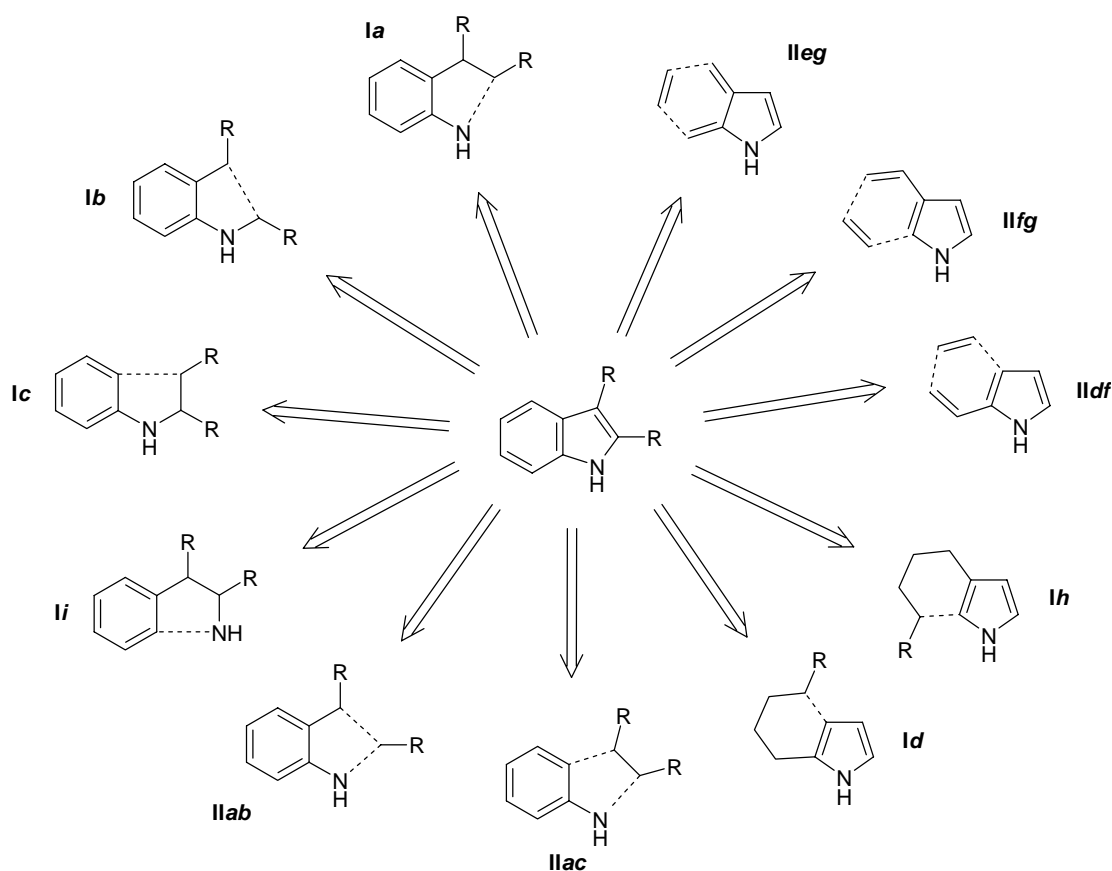
Ziel dieser Arbeit war die Umwandlung synthetisierter Indol-5-carbonsäure-derivate in die entsprechenden Indol-5-nitrile: Entweder direkt an der Indolstruktur oder an Vorläufern dieser Indole.



## 4 Theoretischer Teil

Beim Erarbeiten einer geeigneten Synthesestrategie für die de novo Darstellung der gewünschten Indole **43a**, **43b**, **44a**, **44b** (Abb. 3.2 u. 3.3) fällt zunächst die Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Indolsynthesen auf. Gribble fasst in zwei Review-Artikeln die zahlreichen Möglichkeiten, den Indolring aufzubauen übersichtlich zusammen.<sup>[68, 69]</sup> Es fällt auf, dass spezielle Substitutionsmuster am Indol meist auch spezielle Synthesewege erfordern. Die einzelnen Synthesen lassen jeweils wenig Spielraum für die Variation einzuführender Funktionalitäten. Insbesondere die Klasse der von uns angestrebten, in Position 3,4,5- und 3,5,6-funktionalisierten, Indolderivate scheint hier unterrepräsentiert.

In der Reihe *Best Synthetic Methods* (Academic Press) wurden von Sundberg eine Reihe überprüfter, allgemeiner anwendbarer Indolsynthesen in Abhängigkeit der gebildeten Bindungen kategorisiert (Schema 4.1).<sup>[70]</sup>



**Schema 4.1:** Kategorisierung zum Aufbau der Indolring-Struktur nach Sundberg.<sup>[70]</sup>

Unterschieden sind die Ringsynthesen nach der Zahl der geknüpften Bindungen (römische Ziffern **I** u. **II**) ausgehend vom jeweiligen C-Atom (arabischer Buchstabe, mit **a** am Indolstickstoff beginnend gegen den Uhrzeigersinn). Auf der linken Seite des Schema 4.1 wird ausgehend von Benzolderivaten der Indolring aufgebaut. Ausgangsmaterial ist ein *o*-Methylanilin (**Ia**, **Ib**, **IIab**) oder ein Anilinderivat (**Ic**, **IIac**).

Zusätzlich ist es möglich, einen aktivierten Stickstoff mit dem aromatischen System zur Reaktion zu bringen (**II**). Auf der rechten Seite von Schema 4.1 sind Indolsynthesen ausgehend von Pyrrolderivaten dargestellt. Rechts oben in Schema 4.1 sieht man die Möglichkeiten, über eine Diels-Alder Reaktion zum Heterocyclus zu kommen (**IIeg**, **IIfg**, **IIdf**), rechts unten sind die beiden elektrophilen aromatischen Substitutionen eines Pyrrolbausteins gezeigt (**Ih**, **Id**).

Trotz der Vielzahl der Reaktionsmöglichkeiten zum Indolringschluss sollte, für die erfolgreiche Planung einer Synthese, das Substituentenmuster der Zielverbindung von Anfang an mitberücksichtigt werden.

## 4.1 Beurteilung der einzelnen Synthesemöglichkeiten

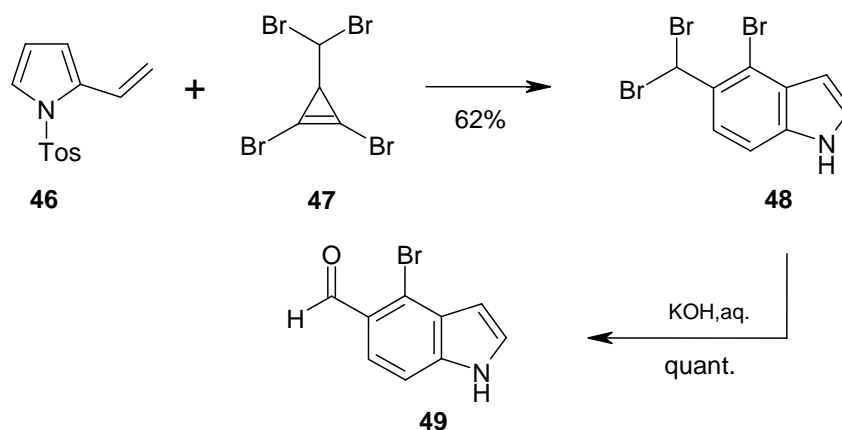
Um die in Abbildung 3.1 und 3.2 gezeigten Indole **43a**, **43b**, **44a** und **44b** darzustellen, wurde anhand von Schema 4.1 nach einer geeigneten Synthesestrategie gesucht.

### 4.1.1 Die Synthese über Pyrrolderivate

Die Synthesen ausgehend von Pyrrolbausteinen spielen in der Literatur nur eine untergeordnete Rolle. Die entsprechenden Diels-Alder Reaktionen sind mit schlechten Ausbeuten beschrieben und führen im Falle von unsymmetrisch substituierten Acetylenen zu Regioisomeren.<sup>[71-73]</sup>

Reaktionen der Kategorie **IIeg**, **IIfg** und **IIdf** führen meist nur zu gleichartig disubstituierten Indolen. Für die elektrophilen Substitutionen **Id** und **Ih** muss für die Synthesen von **43a**, **43b**, **44** und **44b** (Abb. 3.2 u. 3.3) auf relativ aufwendig zu synthetisierende Vorstufen zurück gegriffen werden.

Erwähnenswert im Hinblick auf die Synthese des 4-Hydroxy-indol-5-carboxylat-Bausteins **44b** ist, die auf Seitz zurückgehende Darstellung eines 4,5-funktionalisierten Indols über ein 2-Vinylpyrrol **46** mit einem bromierten Cyclopropen-Dienophil **47** (Schema 4.2).<sup>[74]</sup>

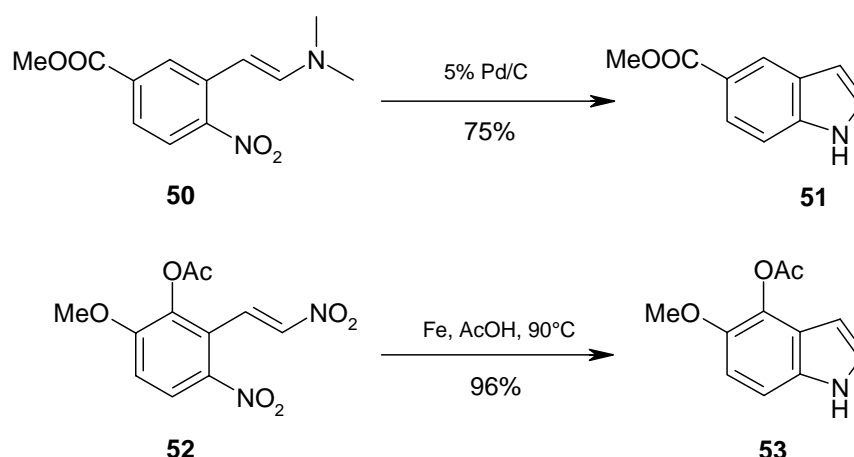


**Schema 4.2:** Kategorie **IIdf** - Die Synthese eines 4,5-funktionalisierten Indols über eine Diels-Alder-Reaktion nach Seitz.<sup>[74]</sup>

Die mit 62% gebildete Zwischenstufe **48** ergibt nach alkalischer Hydrolyse quantitativ den Indol-5-carbaldehyd **49**. Die notwendige Oxidation des Carbaldehyds zur Säure muss am Indol **49** jedoch, wegen oxidativer Zersetzung sorgfältig abgewogen werden.

#### 4.1.2 Die Synthesekategorien **Ia**, **Ib**, **IIab**

Die Kategorie **Ia** ist durch die breit anwendbare **Leimgruber-Batcho**-Indolsynthese repräsentiert (Schema 4.3).<sup>[70, 75]</sup> Der Aufbau des Indolringes ist über eine reduktive Cyclisierung an einem Nitroaromaten möglich.

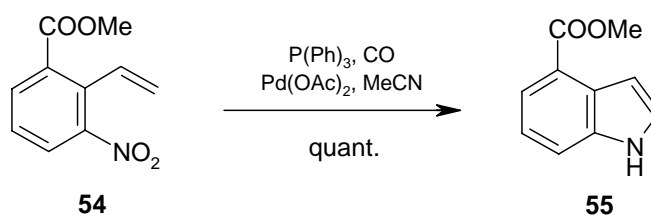


**Schema 4.3:** Kategorie **Ia** - Die Indolsynthese nach Leimgruber-Batcho. <sup>[76]</sup>

Für die Synthese des antihypertensiven Carmoxirole (**45e**) ist ausgehend von dem 2-Dimethylamino-vinylaromaten **50** der Aufbau der Indolstruktur **51** mit Reduktion an Palladiumkohle beschrieben. <sup>[76]</sup>

Fukuyama veröffentlichte den Ringschluss zum Indol **53** ausgehend von dem 2-Nitro-vinylaromaten **52** mit reduziertem Eisen in AcOH. <sup>[77]</sup>

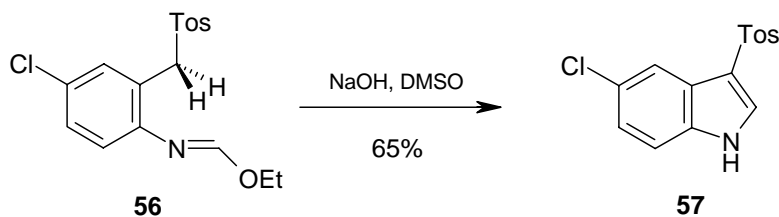
Eine Palladium-katalysierte Variante der Kategorie **Ia** ist die Indolsynthese nach **Söderberg** (Schema 4.4).



**Schema 4.4:** Kategorie **Ia** – Die Indolsynthese nach Söderberg. <sup>[78]</sup>

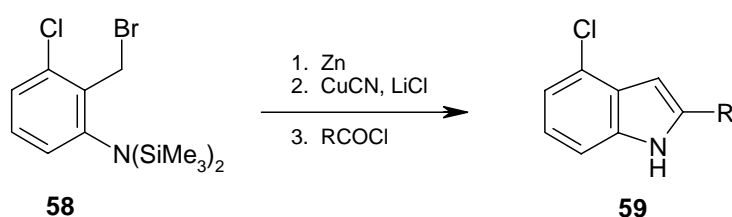
Die von einem substituierten *o*-Vinylnitroaromaten **54** ausgehende Synthese bildet den Indolring **55** durch reduktive Aminierung aus und wird idealerweise unter CO-Atmosphäre durchgeführt. Söderberg beschreibt eine große Anzahl substituierter Vinylnitroaromaten, welche auf diese Weise den Indolring bilden können. <sup>[78]</sup>

Ein Beispiel für die Klassifizierung **Ib** ist die Makosza-Variante der **Madelung-Synthese** (Schema 4.5). Hierbei wird ein elektrophiles *O*-Alkylimidat **56** erzeugt und unter basischen Bedingungen mit der CH-aciden Methylengruppe der Indolring **57** ausgebildet. Eine anschließende Abspaltung der Tosyl-Gruppe führt zu 2,3-unsubstituierten Indolen.<sup>[79]</sup>



**Schema 4.5:** Kategorie **Ib** - Madelung-Indolsynthese über das *O*-Alkylimidat **56**.<sup>[79]</sup>

Nach Kategorie **IIab** verlaufende Indolsynthesen erzeugen in der Regel C-2 substituierte Indole. Eine von Hochstetter und Knochel vorgestellte Indolsynthese erfolgt aus einem bromierten *o*-Methylanilin **58** über ein *o*-Aminobenzyl-Carbanion-Äquivalent, welches mit einem Cu/Zn Reagenz hergestellt werden kann (Schema 4.6).<sup>[80]</sup> Diese Carbanionen reagieren mit Säurehalogeniden unter Ringschluss und Aromatisierung zu C-2 substituierten Indolen **59**.



**Schema 4.6:** Indolsynthese nach **IIab** über ein *o*-Aminobenzyl-Carbanion-Äquivalent.<sup>[80]</sup>

Für die zu erarbeitende Synthesestrategie für die geforderten 3,4,5- und 3,5,6-funktionalisierten Indole **43a**, **43b**, **44a** und **44b** (Abb. 3.2 u. 3.3) weisen die Indolsynthesen nach **Ia**, **Ib** und **IIab** einen gemeinsamen Nachteil aus.

Für jede dieser Synthesen muss von einem *o*-Alkylamino- oder *o*-Alkylnitroaromaten ausgegangen werden. Retrosynthetisch führt dies hier zu vierfach substituierten Aromaten (**60** u. **61**) mit schwierig zu generierenden Substitutionsmustern (Abb. 4.1).

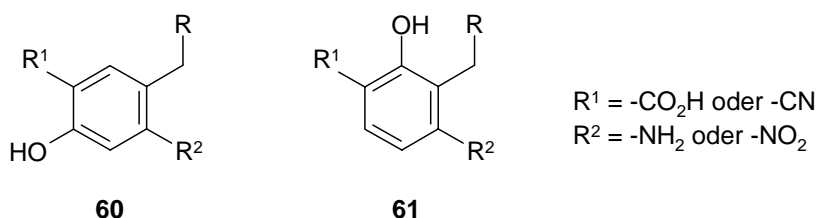


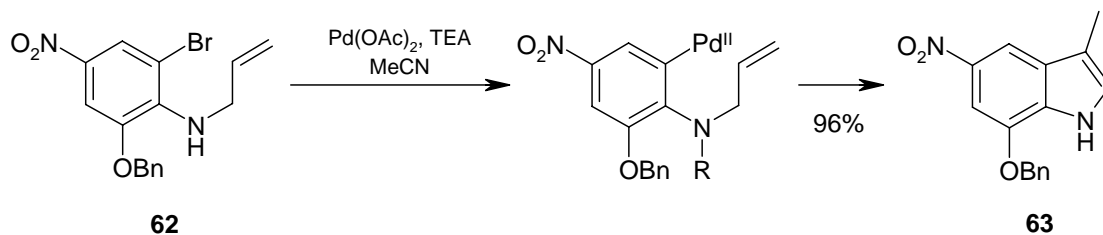
Abbildung 4.1: Darzustellende Edukte für Synthesen der Kategorien **Ia**, **Ib**, **IIab**.

Die benötigten polysubstituierten Ausgangsmaterialien oder denkbare Vorläufer sind kommerziell nicht erhältlich.

Im Falle der Kategorie **IIab** werden Indole mit C-2 Substituent erzeugt. Dieser ist, für die Synthese der an C-2 unsubstituierten Indole **43a**, **43b**, **44a**, **44b** (Abb. 3.2 u. 3.3), gerade dann wenn es sich bei R<sup>1</sup> (Abb. 4.1) um den Carboxyl- oder Cyanosubstituenten handelt schwer wieder abzuspalten. Hierbei ist zum einen die Gefahr der Decarboxylierung, zum anderen die Möglichkeit der Hydrolyse gegeben.

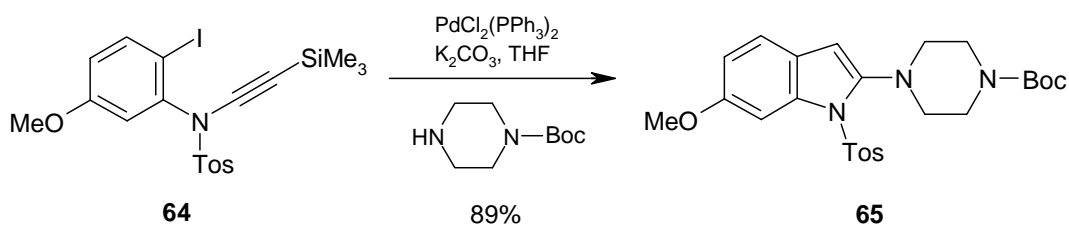
#### 4.1.3 Die Synthesen der Kategorie **Ic**

In der Kategorie **Ic** spielen Palladium-katalysierte Reaktionen eine wichtige Rolle. So können aus *N*-Allyl-*o*-halogenanilinen **62** in einer intramolekularen Heck-Reaktion über oxidative Addition des Palladium in die Aryl-Brom-Bindung Indole **63** mit C-3 Substituent dargestellt werden (**Mori-Ban-Synthese**, Schema 4.7).<sup>[81]</sup>



**Schema 4.7:** Kategorie **Ic** – Mori-Ban-Synthese ausgehend von einem *N*-Allylanilid **62** nach Sundberg.<sup>[81]</sup>

Ein neuer Ansatz, den Indolring ausgehend von *N*-Alkynyl-2-halogenaniliden aufzubauen beschreibt Witulski (Schema 4.8).<sup>[82]</sup>



**Schema 4.8:** Kategorie **Ic** – Synthese von 2-Aminoindolen nach Witulski.<sup>[82]</sup>

Ausgehend von **64** gelingt die Synthese von 2-Aminoindolen wie **65** mit guten Ausbeuten über eine Pd<sup>0</sup>-katalysierte Heteroanellierung.

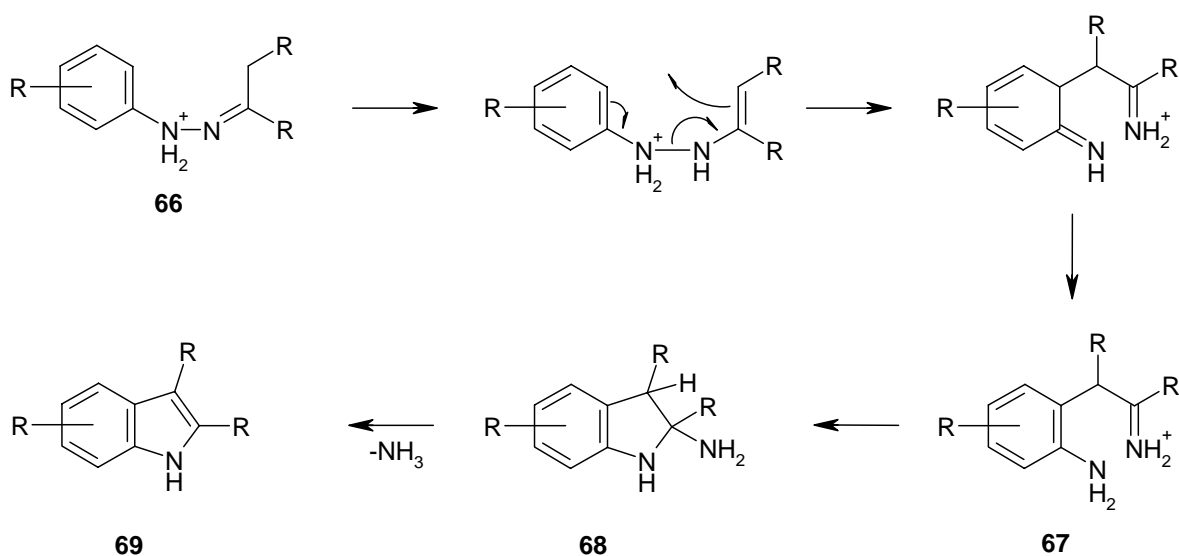
#### 4.1.4 Synthesen der Kategorie **Iiac**

Die Synthesen dieser Kategorie umfasst die am weitesten verbreiteten Möglichkeiten zu substituierten Indolen zu kommen. Interessanterweise beinhaltet **Iiac** die ältesten Methoden wie die Fischer-Indol-Synthese (1883) mit ihren Varianten, genauso wie neuere, Übergangsmetall-katalysierte Verfahren wie die Larock-Synthese.<sup>[70]</sup>

Bei der **Fischer-Indol-Synthese** geht ein, aus einem Anilin gebildeten, Arylhydrazon **66** eines Aldehyds oder Ketons, unter sauren Bedingungen eine sigmatrope Umlagerung ein (Schema 4.9).<sup>[83, 84]</sup>

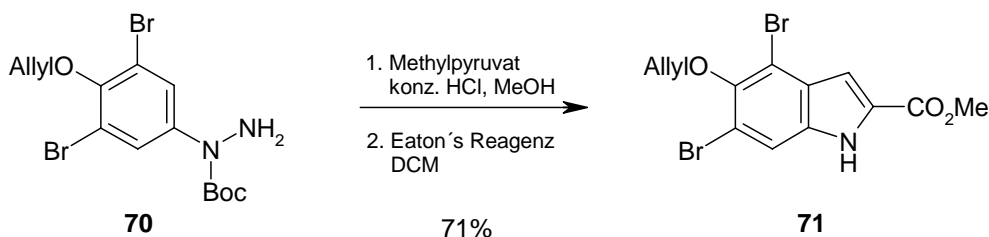
Das gebildete Imin eines *o*-Aminobenzylketons **67** cyclisiert intramolekular zu dem Indolin **68**. Unter Ammoniakverlust bildet sich das aromatische System **69** aus.

Die Fischer-Indol-Synthese zeigt in der Art der akzeptierten Substituenten eine hohe Variabilität und konnte seit ihrer Entdeckung erfolgreich für den Aufbau verschiedenster Substitutionsmuster eingesetzt werden.<sup>[85, 86]</sup>



Schema 4.9: Der Mechanismus der Fischer-Indol-Synthese.

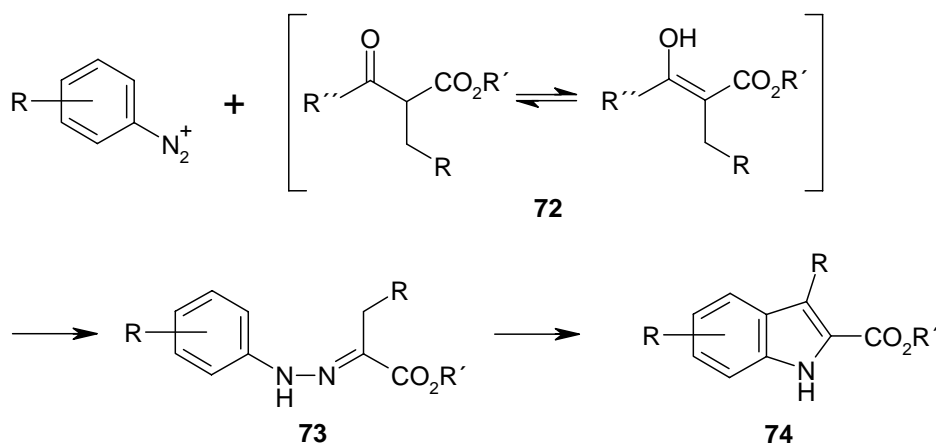
In jüngster Zeit, konnte Buchwald die Methode nutzen um Indolodioxane zu synthetisieren. Die in dieser Reaktionsfolge wichtige Indolzwischenstufe **70** konnte aus dem Arylhydrazin **71** in guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 4.10).<sup>[87]</sup> Eaton's Reagenz ist eine 7.5%ige Lösung von  $\text{P}_2\text{O}_5$  in Methansulfonsäure und wird als Alternative zu Polyphosphorsäure verwendet.<sup>[88]</sup>



Schema 4.10: Kategorie **IIac** - Fischer Indolsynthese von Buchwald.<sup>[87]</sup>

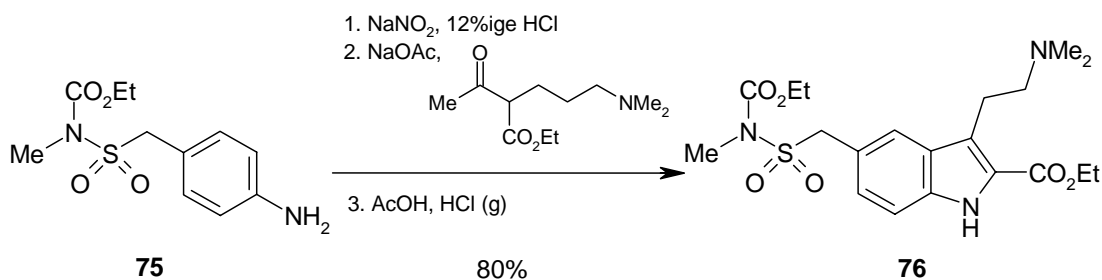


Eine Variante der Fischer-Indol-Synthese ist die **Japp-Klingemann-Reaktion**. Das Arylhydrazon **73** wird hier durch einen  $\beta$ -Ketoester **72** gebildet. Nach der sigmatropen Umlagerung wird ein Indol-2-carboxylat **74** mit Substitution an C-3 erhalten (Schema 4.11).<sup>[86]</sup>



**Schema 4.11:** Japp-Klingemann-Variante der Fischer-Indol-Synthese.

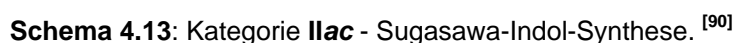
Beispielsweise ist für die Synthese des in Kapitel 1 vorgestellten Migränemittels Sumatriptan (**4**) der Indolringschluss von Pete über eine Japp-Klingemann-Synthese beschrieben (Schema 4.12).<sup>[89]</sup>



**Schema 4.12:** Kategorie **IIac** – Japp-Klingemann-Indolsynthese bei der Darstellung von Sumatriptan (**4**) nach Pete.<sup>[89]</sup>

Über das Anilinderivat **75** kann der Indolbaustein **76** mit guter Ausbeute aus einfach zugänglichen Reagenzien aufgebaut werden.

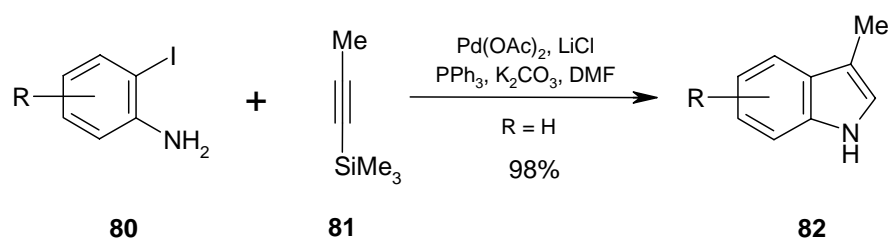
Erfolgversprechender könnte die **Sugasawa-Synthese** sein. Lawson beschreibt ausgehend von 3,5-Dimethoxyanilin (**77**) die zweistufige Synthese (Schema 4.13). Unter Lewis-sauren Bedingungen wird die *o*-Position des Anilins mit Chloracetonitril elektrophil angegriffen. Nach wässriger Aufarbeitung resultiert ein Chloracylanilin **78** welches anschließend unter reduktiven Bedingungen zum 2,3-unsubstituierten Indol **79** abreagiert.<sup>[90]</sup>



Interessant ist, dass im Falle des Anilins **77** unter den Lewis-sauren Bedingungen die Methoxy-Substituenten stabil bleiben.

Für die Reaktion wird als Lewissäure  $\text{BCl}_3$  verwendet, besitzt das Anilinderivat zusätzlich Donorsubstituenten wird  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{TiCl}_4$  zugesetzt.<sup>[70]</sup> Die Art der akzeptierten Substituenten am Anilin ist durch deren Stabilität bezüglich Lewissäuren und  $\text{NaBH}_4$  beschränkt.

Eine der neueren zur Kategorie **IIac** gehörenden Indolsynthesen ist die Palladium-katalysierte **Larock-Synthese**.<sup>[91]</sup> Dabei handelt es sich um eine Reaktion eines *o*-Iodanilins **80** mit einem Acetylderivat **81**, welche über einen Additions-Insertions-Eliminierungsmechanismus das Indol **82** erzeugt (Schema 4.14).<sup>[92]</sup>

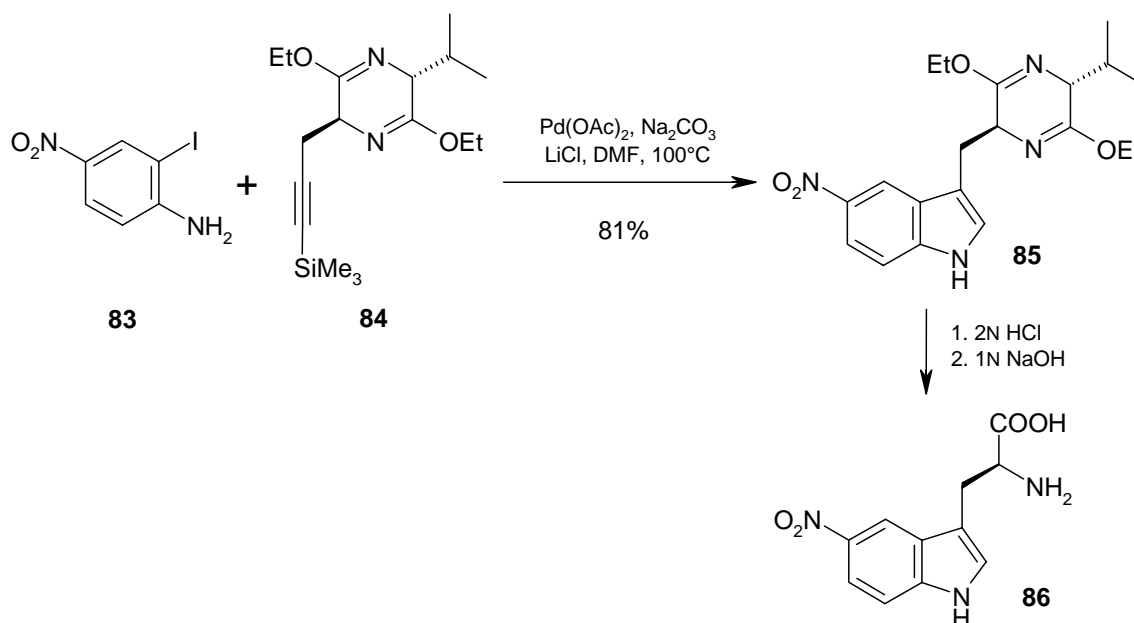


**Schema 4.14:** Kategorie **IIac** - Palladium-katalysierte Larock-Synthese zu 3-substituierten Indolen.<sup>[91]</sup>

Bei der Insertion des Acetylens wird der sterisch anspruchsvollere Rest in die spätere C-2 Position des Indols dirigiert, der weniger anspruchsvollere Rest wird zum C-3 Substituenten. Durch den Einsatz silylierter Acetylene werden Indole zugänglich welche an C-2 unsubstituiert sind.

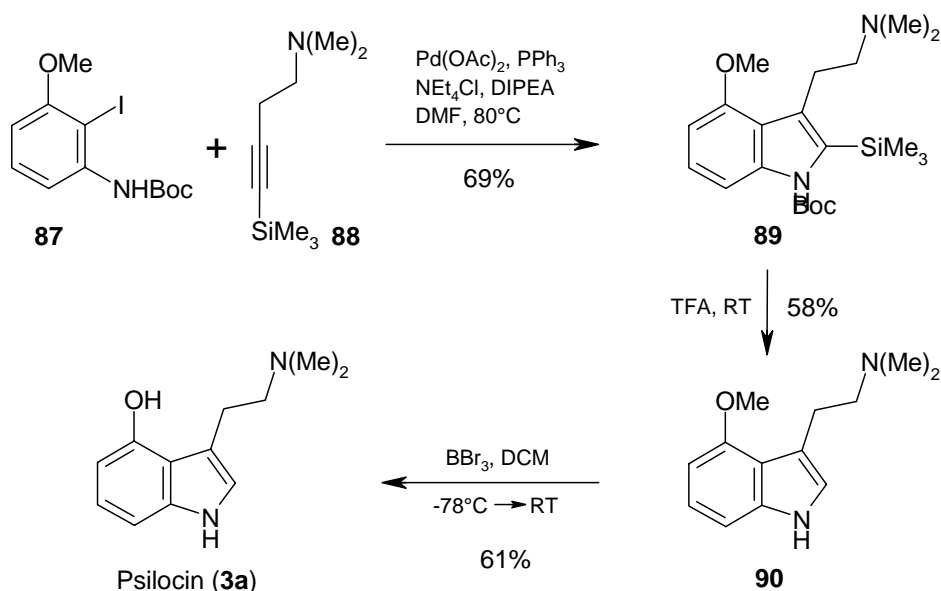
Seit der Vorstellung dieser Synthese sind einige interessante Anwendungen dieses Reaktionstyps beschrieben worden. Auffällig ist, dass der Anilinbaustein **80** meist wenig funktionalisiert ist (R = H-, Halogen-, Alkyl-) und die Reaktion häufig genutzt wird um 2,3-funktionalisierte Indole darstellen zu können.<sup>[68, 91, 92]</sup>

Cook beschreibt die Synthese von Tryptophanderivaten **86** aus einem *o*-Iodanilin **83** mittels eines Schöllkopfauxilliars **84** über das Indol **85** mit guter Ausbeute (Schema 4.15).<sup>[93]</sup>



**Schema 4.15:** Enantiomerenreine Darstellung von L-Tryptophanderivate über die Larock-Synthese.<sup>[93]</sup>

Interessant, im Hinblick auf die in dieser Arbeit angestrebte Synthese von Indolbausteinen mit 4-Hydroxy-Substitution (Kap. 3, **43b** u. **44b**), sind die Arbeiten von Scammells zur Synthese von Psilocin **3a**, dem Metaboliten von Psilocybin (**3**, Schema 4.16).<sup>[94]</sup>



**Schema 4.16:** Psilocin-Synthese (**3a**) ausgehend von dem *o*-Iodanilin **87** unter Larockbedingungen.

Ausgehend vom *o*-Iodanilin **87** wird durch Larock-Synthese mit dem Acetylenderivat **88** die Indolstruktur **89** erzeugt. Entfernen der Silylgruppe zu **90** und Spalten des Methylethers unter Lewis-sauren Bedingungen mit  $\text{BBr}_3$  liefert Psilocin (**3a**).

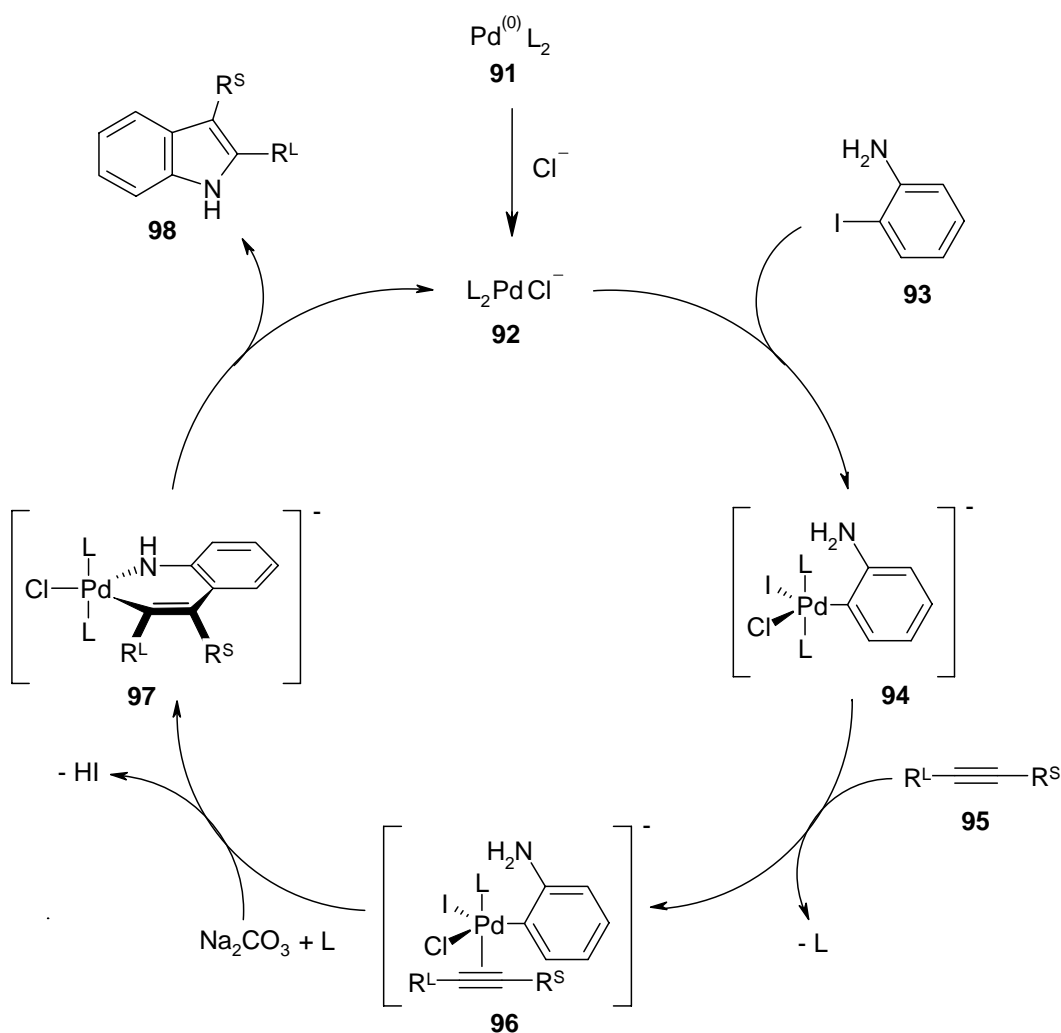
Die Larock-Synthese ist jedoch nicht nur mit Iodanilinen beschrieben, 2004 veröffentlichte Lu die Erweiterung der Larock-Synthese auf *o*-Chlor- sowie *o*-Bromaniline.<sup>[95, 96]</sup> Auch Festphasensynthesen für Indolstrukturen unter Larockbedingungen sind bekannt.<sup>[97]</sup>

Die Reaktionsbedingungen der Larock-Synthese scheinen eine breite Variabilität bezüglich der Art, Zahl und Position des Substituenten am anilinischen Aromaten zuzulassen. Zusätzlich lassen sich weitere Substituenten durch den verwendeten Acetylenbaustein in das Indolgerüst einführen. Interessant für die Zielverbindungen dieser Arbeit (Schema 3.2 u. 3.3) ist vor allem die Verwendung silylierter Acetylene zum Aufbau von Indolen mit unsubstituierter C-2 Position.

Um die Möglichkeiten der Larock-Synthese für die Darstellung hochfunktionalisierter Indole zu überprüfen, sollte versucht werden, die im Mittelpunkt dieser Arbeit stehenden Indolstrukturen **43a** und **43b** sowie **44a** und **44b** (Kap. 3.2 u. 3.3) zu synthetisieren.

## 4.2 Die Entwicklung einer Synthesestrategie für die geforderten Indole durch die Larock-Reaktion

Die Larock-Indol-Synthese wurde 1991 veröffentlicht. Der Mechanismus dieser Palladium-katalysierten Heteroannelierung konnte von Larock selbst teilweise aufgeklärt werden (Schema 4.17).<sup>[92]</sup>



**Schema 4.17:** Mechanismus der Pd-katalysierten Indolsynthese nach Larock.<sup>[92]</sup>

Nach der Reduktion von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  zur  $\text{Pd}^0$ -Spezies **91** wird die Cl-koordinierte Zwischenstufe **92** erzeugt (Schema 4.20). Durch oxidative Addition eines *o*-Iodanilins **93** zu dem Aryl-Palladium-Komplex **94** und anschließender Koordination mit dem Acetylderivat **95**,

wird das Intermediat **96** gebildet. Nach regioselektiver *syn*-Insertion des Acetylens **95** in die Aryl-Palladium-Bindung und Iod-Austausch gegen den anilinischen Stickstoff kommt es zur Bildung des sechsgliedrigen *N*-Heteropalladacyclus **97**. Eine Reduktive Eliminierung erzeugt das Indol **98** und regeneriert die Palladium-Spezies zu **92**.

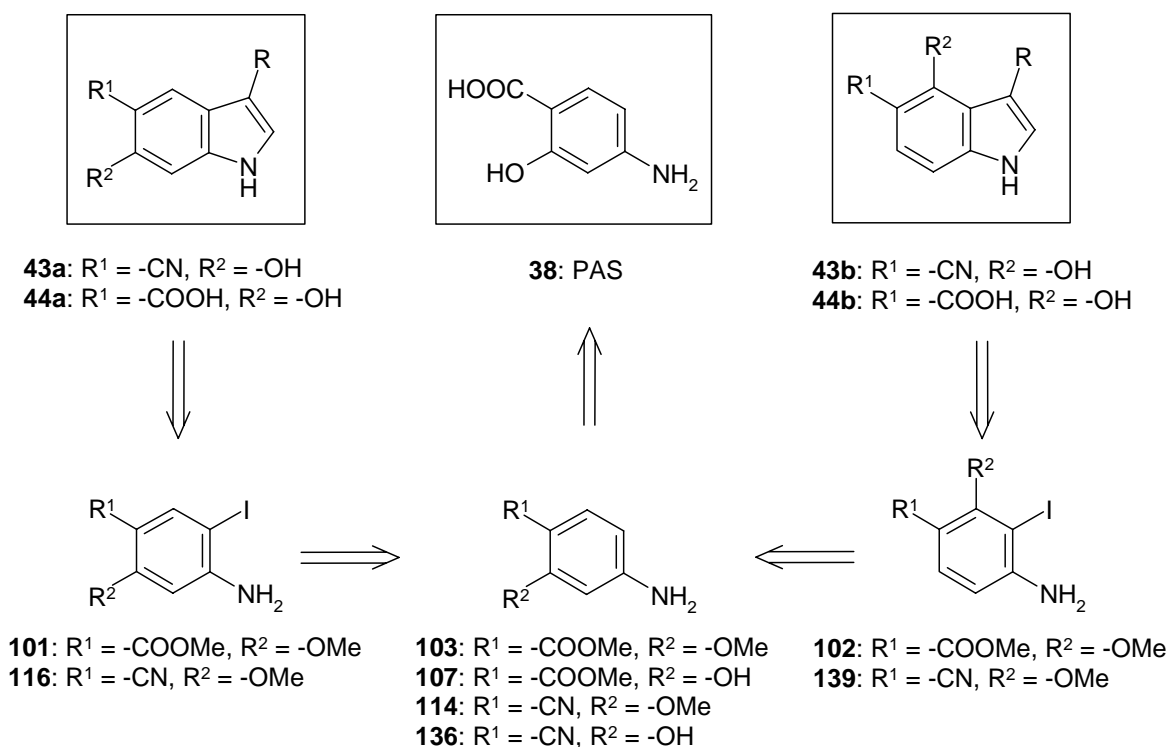
Die Oxidative Addition zu **94** scheint nach Larock sehr rasch zu erfolgen. Die Geschwindigkeit der Koordinierung von **95** ist für sterisch weniger belastete Acetylderivate höher.

Die *syn*-Addition von Acetylenen an Aryl-Palladium-Komplexe wurde für analog verlaufende Palladium-katalysierte Hydroarylierungen entwickelt und ist gut untersucht.

Für die Regiochemie des sechsgliedrigen Pallada-cyclus **97** vermutet Larock, dass sich das Acetylen **95** im zuvor postulierten **96** so ausrichtet, dass sich der sterisch anspruchsvollere Rest  $R^L$  nach der Seite der anschließend entstehenden, längeren Palladium-Kohlenstoffbindung orientiert.  $R^S$  befindet sich damit auf der Seite der kürzeren Aryl-vinylbindung.

Der beschriebene Additions-Insertions-Eliminierungsmechanismus eines Silylacetylens an ein *o*-Iodanilin nach Larock ist dazu geeignet, die gewünschten Indole **43a** und **43b** sowie **44a** und **44b** (Kap. 3, Abb. 3.2 u. 3.3) darstellen zu können.

Retrosynthetisch können diese Strukturen auf die wohlfeile *para*-Aminosalicylsäure (**38**, PAS) zurückgeführt werden (Schema 4.18). Bezüglich der 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44a** und **44b** bringt sie das erforderliche Substitutionsmuster bereits mit. Für das Erarbeiten einer Synthese der Indolbausteine **43a** im 6-OH-Metaboliten und **43b** im 4-OH-Metaboliten von Vilazodone ist **38** ebenfalls geeignet. Sie ist wesentlich kostengünstiger als entsprechende Cyanovorläufer. Bei erfolgreich verlaufender Synthese sollte die PAS (**38**) gegen die benötigten Cyanoverbindungen (**99** und **100**) entweder ersetzt werden, oder die Carboxylgruppe von **38** in die Cyanogruppe umgewandelt werden können.



**Schema 4.18:** Retrosyntheseschema für die geforderten 3,5,6-funktionalisierten und 3,4,5-funktionalisierten Indole über die Larock-Synthese.

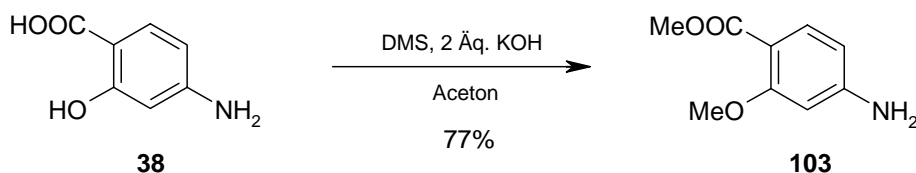
Wenn es gelingt, PAS (**38**) einer regioselektiven Mono-Iodierung sowohl an C-5 zum *o*-Iodanilin **101** als auch an C-3 zu **102** zu unterwerfen, könnte dies der Einstieg zu einer allgemein anwendbaren Synthese von 3,5,6- und 3,4,5-funktionalisierten Indolstrukturen über die Methode nach Larock sein.

#### 4.2.1 Die Entwicklung einer regioselektiven Mono-Iodierung für PAS (**38**)

Für eine erfolgreiche Iodierung an PAS (**38**) ist es nötig deren Löslichkeit in organischen Lösemitteln zu erhöhen. Zusätzlich müssen die vorhandenen Sauerstofffunktionalitäten für die spätere Larock-Synthese geschützt werden.

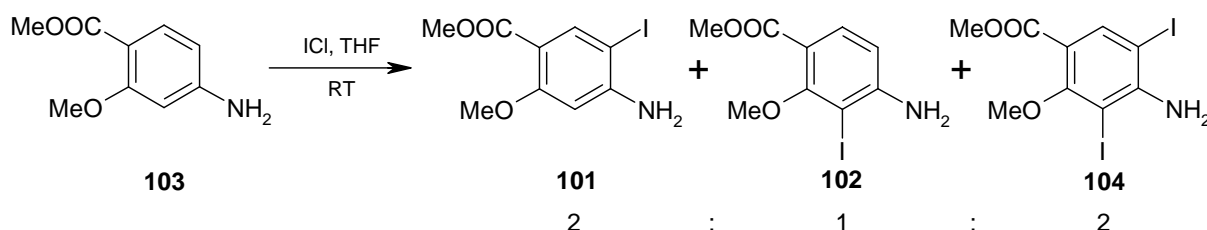
Durch eine literaturbekannte Methode konnte das Methoxy-methylbenzoat **103** in 77% dargestellt werden (Schema 4.19).<sup>[98]</sup>





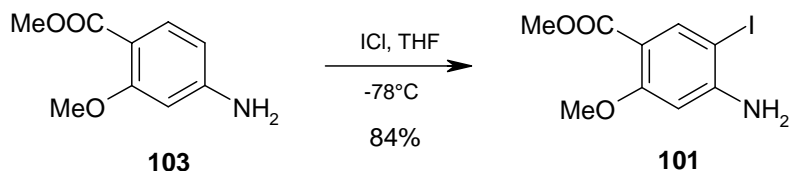
**Schema 4.19:** Schutz der Sauerstofffunktionen von PAS (**38**).

Die Iodierung des aktivierten Aromaten **103** nach einer literaturbekannten Methode (bei der jedoch keine Ausbeuten angegeben waren) mit Iodmonochlorid in THF bei RT lieferte, bei nicht vollständigem Umsatz, ein Gemisch aus den beiden möglichen Iodisomeren **101** und **102** sowie den doppelt iodierten Aromaten **104** im Verhältnis 2:1:2 (Schema 4.20).<sup>[99]</sup>



**Schema 4.20:** Gemisch iodierter Verbindungen nach der Reaktion von **103** mit ICl bei RT, das Verhältnis von **101** und **102** zu **104** wurde über HPLC, das Verhältnis von **101** zu **102** wurde über NMR ermittelt.

Durch eine höhere Verdünnung der Edukte und langsames Zutropfen von ICl bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde versucht, die Selektivität der Iodierung zugunsten des 5-Iodaromaten **101** zu erhöhen. Tatsächlich gelang es auf diese Weise **101** mit einer Ausbeute von 84% zu isolieren (Schema 4.21).



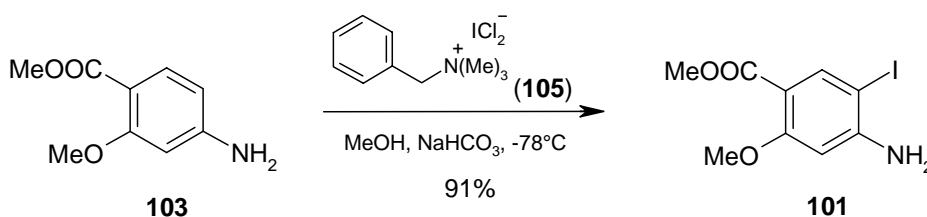
**Schema 4.21:** Synthese der Larock-Vorstufe **101** mit ICl.

Aus der Reaktionslösung erhielt man, laut HPLC-MS, ein Gemisch von **101** und **104** im Verhältnis 20:1 (HPLC), **102** wurde nicht detektiert. Durch Chromatographie an Kieselgel konnte **101** von **104** getrennt werden.

Die Regiochemie der Iodierung zu **101** ist über  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie geklärt, die beiden aromatischen Protonen der Verbindung bildeten jeweils ein Singulett aus. Auffällig ist die Hochfeldverschiebung des iodierten Kohlenstoffs, im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist dieses durch ein Signal um 70 ppm charakterisiert.

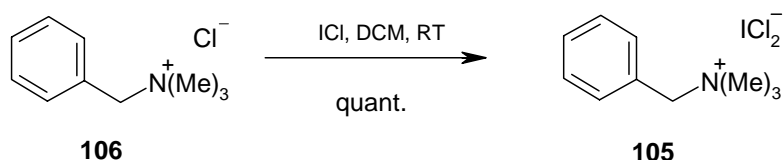
Bei dem Versuch, den Maßstab der Reaktion zu vergrößern, wurde festgestellt, dass sich das gute Verhältnis von Monoiodaromat **101** zu Diiodaromat **104** nicht reproduzieren lässt.

Analog Crisp kann als alternatives Iodierungsreagenz Benzyl-trimethylammonium-dichloriodat (BTMA- $\text{ICl}_2$ , **105**) in MeOH zur Iodierung von Aromaten eingesetzt werden (Schema 4.22).<sup>[100]</sup> Bei RT wird wie bei der Iodierung von **103** mit ICl (Schema 4.20) die Bildung eines Produktgemisches beobachtet, welches nicht näher analysiert wurde. Bei  $-78^\circ\text{C}$  und höherer Verdünnung des Eduktes zeigte sich diesmal die alleinige Bildung der Monoiodverbindung **101** mit einer Ausbeute von 91%. Im Gegensatz zur Variante mit ICl ist mit **105** zusätzlich eine Maßstabvergrößerung möglich.



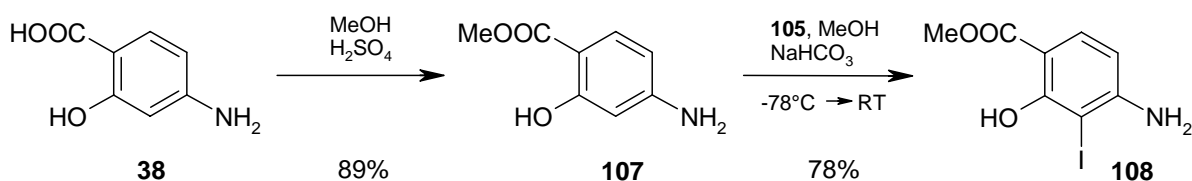
**Schema 4.22:** Selektive Monoiodierung von **103** mit BTMA- $\text{ICl}_2$ .

Nachteilig wirkt sich bei BTMA- $\text{ICl}_2$  (**105**) die schlechte Atomökonomie der Iodierung und vor allem der Preis des Reagenz aus. Allerdings kann **105** bei Bedarf nach Kagjiaeshi leicht aus ICl und Benzyl-trimethylammoniumchlorid (**106**) in DCM bei RT gewonnen werden (Schema 4.23).<sup>[101]</sup>



**Schema 4.23:** Synthese von BTMA-ICl<sub>2</sub> (**105**) nach Kagjiaeshi.<sup>[101]</sup>

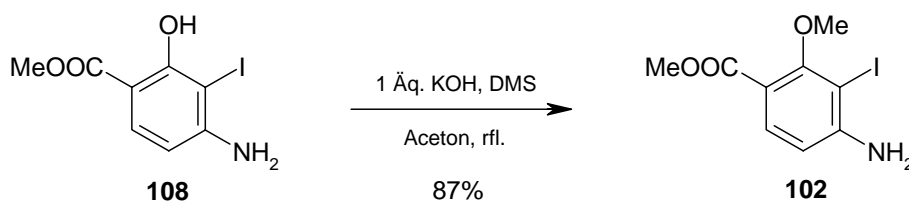
Um den Einfluß der Methylgruppe am phenolischen Sauerstoff auf die Iodierung zu untersuchen, wurde das aus PAS (**38**) zugängliche freie Phenolderivat **107** mit BTMA-ICl<sub>2</sub> (**105**) iodiert. Interessanterweise wurde diesmal selektiv C-3 iodiert (Schema 4.24).



**Schema 4.24:** Darstellung des 3-Iodderivats **108** ausgehend von PAS (**38**).

Das Methylbenzoat **107** konnte in MeOH mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aus PAS (**38**) in 89% Ausbeute erhalten werden. Durch Iodierung mit **105** wurde das bisher unbekannte Methyl-4-amino-3-iod-2-hydroxy-benzoat (**108**) nach Aufreinigung über Kieselgel in 78% Ausbeute isoliert. Die Regiochemie der Iodierung ist im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eindeutig erkennbar, beide aromatische Protonen zeigten ein Duplett und koppelten mit 8.6 Hz. Die <sup>13</sup>C-Verschiebung des iodierten Kohlenstoffs liegt in **108** bei 81 ppm.

Die Hydroxy-Funktion des vierfach substituierten Anilins **108** konnte analog Hewlett mit DMS in Aceton mit einer Ausbeute von 87% als Methylether **102** geschützt werden (Schema 4.25).<sup>[98]</sup>



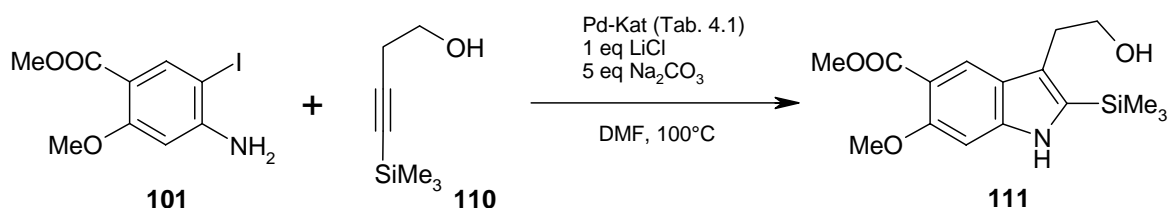
**Schema 4.25:** Einführung der Methyletherschutzgruppe in **108**.

Auch **102** stellt einen bisher nicht bekannten vierfach unterschiedlich substituierten Aromaten dar. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigten die Protonen der eingeführten Methylgruppe ein für Methylether charakteristisches Singulett bei 3.7 ppm.

Durch die selektive Iodierung der dreifach funktionalisierten PAS-Derivate **103** und **107** mit BTMA- $\text{ICl}_2$  (**105**) sind die beiden wichtigen Vorstufen **101** (Schema 4.21) und **102** für die Indolsynthese nach Larock synthetisiert worden. Aus **101** sollte das Indolderivat **43** dargestellt werden können, der bisher unbekannte Aromat **102** sollte die Klasse der 3,4,5-funktionalisierten Indolbausteine **44** zugänglich machen.

#### 4.2.2 Modellreaktion zur Katalysatorauswahl für die Larock-Synthese zu 3,5,6-funktionalisierten Indolen

Da die erzielbare Ausbeute der, durch Larock-Synthese gebildeten, Indole in Abhängigkeit von Katalysator und Basenzusatz schwankt,<sup>[91, 92]</sup> sollte **101** zunächst in einer Modellreaktion mit dem kommerziell erhältlichen, kostengünstigen Acetylen **110** eingesetzt werden (Schema 4.26).



**Schema 4.26:** Larock-Indol-Synthese mit **101** zu dem 3,5,6-funktionalisierten Indol **111**.

Die Reaktion wurde unter Argonatmosphäre bei  $100^\circ\text{C}$  in DMF durchgeführt. Als Base kann Natriumcarbonat eingesetzt werden, als erforderliche Chloridquelle hat sich Lithiumchlorid bewährt. Die Variation des Katalysators und die resultierenden Ausbeuten sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

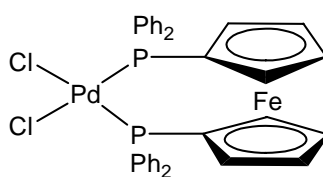
Versuch	Katalysator	mol%	mol% PPh <sub>3</sub>	Ausbeute 97
A	Pd(OAc) <sub>2</sub>	5	10	-
B	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	10	18%
C	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	-	42%
D	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	5	-	76%

**Tabelle 4.1:** Variation des Pd-Katalysators in der Modellreaktion von **101** mit **110** unter Larock-Bedingungen zu **111**.

Unter den von Larock formulierten Bedingungen (Versuch A) konnte kein Umsatz beobachtet werden.<sup>[92]</sup> Mackman beschreibt erfolgreiche Indolsynthesen mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, in Versuch B konnten jedoch lediglich 18% Ausbeute des Indolbausteins **111** erzielt werden.<sup>[102]</sup> Der Einsatz der Pd<sup>(0)</sup>-Spezies Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> lieferte **111** in 42% Ausbeute (Versuch C).

Das bei der Synthese von Azaindolen von Ujjainwalla eingesetzt Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> × DCM konnte ohne Zugabe von PPh<sub>3</sub> erfolgreich zur Synthese von **111**, mit einer Ausbeute von 76% eingesetzt werden (Versuch D).<sup>[103, 104]</sup>

Bei dem Palladiumkatalysator handelt es sich um das Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladiumdichlorid welches in Abbildung 4.2 dargestellt ist und als DCM-Komplex eingesetzt wurde.



**112**

**Abbildung 4.2:** Struktur von [Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladiumdichlorid, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (**112**).

Die Konstitution des Indols **111** konnte über 2D-NMR-Spektroskopie (HMBC u. HSQC) geklärt werden. Bei der Synthese von **111** mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> × DCM (**112**) wurde in der HPLC-MS kein weiteres Signal mit identischer Masse detektiert, die Bildung des denkbaren Regioisomers (2-Hydroxyethyl-3-trimethylsilylindol) konnte ausgeschlossen werden.

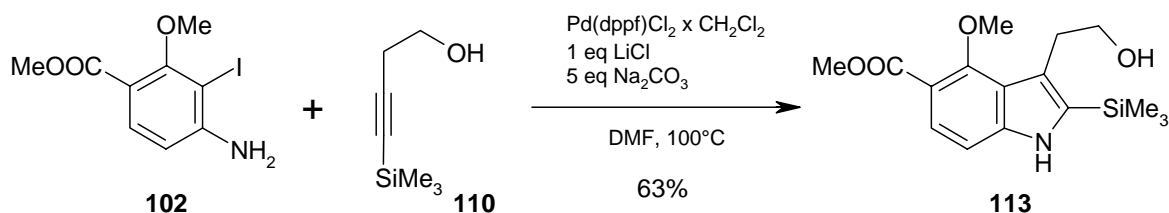
Die von Larock beschriebene Abspaltung der TMS-Gruppe unter den basischen Bedingungen in DMF konnte bei der Reaktion zum Indol **111** nicht beobachtet werden.<sup>[91]</sup>

Die an C-2 sitzende TMS-Gruppe sollte sich jedoch leicht unter sauren Bedingungen, wie bei Scammells beschrieben, entfernen lassen.<sup>[94]</sup>

Nach der erfolgreichen selektiven Monoiodierung zu **101** (Kap. 4.2.1) und der nachfolgenden Optimierung der Larock-Indolsynthese sollte diese Methode auf ein geeignetes Aminobenzonitril übertragen werden können, mit dem der 6-OH-Metabolit (**27a**) zugänglich ist.

#### 4.2.3 Modellreaktion zu 3,4,5-funktionalisierten Indolen nach Larock

Die Darstellung des 3-Iod-methylbenzoats **102** (Kap. 4.2.1, Schema 4.24) ließ hoffen auch die Synthese von 3,4,5-funktionalisierten Indolen in gleicher Strategie durchführen zu können (Schema 4.27).



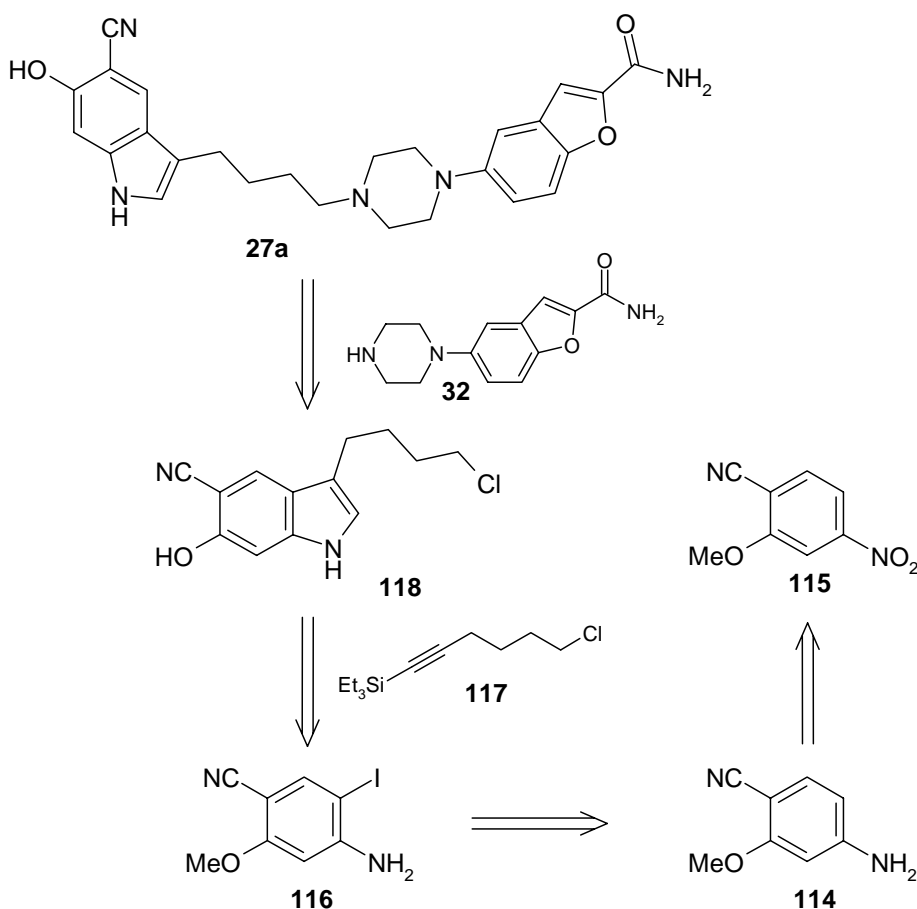
**Schema 4.27:** Larock-Synthese mit **102** zum 3,4,5-funktionalisierten Indol **113**.

Unter den in Kapitel 4.2.2 optimierten Bedingungen konnte auch das *o*-Iodanilin **102** mit dem Acetylen **110** umgesetzt werden. Der bisher unbekannte 4,5-funktionalisierte Tryptophol-Vorläufer **113**, welcher noch die TMS-Gruppe an C-2 trägt konnte mit 63% nach Chromatographie erhalten werden und ist NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Mit diesem Ergebnis ist es realistisch die Larock-Synthese auch für den Zugang zum 4-OH-Metaboliten (**27b**) einsetzen zu können.

### 4.3 Die Synthese von 5-Cyano-6-hydroxy-Indolen mit Chlorbutyl-Seitenkette an C-3

Nach Darstellung des Indols **111** (Kap. 4.2.2) sollte die Synthese des 6-OH-Metaboliten **27a** über die Larock-Indol-Synthese möglich sein, wenn es gelingt die Iodierung mit BTMA- $\text{ICl}_2$  (**105**) auf das Benzonitril **114** zu übertragen. Analog Schema 4.18 kann **27a** retrosynthetisch folgendermaßen zerlegt werden (Schema 4.28):

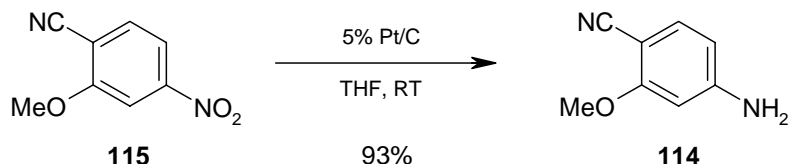


**Schema 4.28:** Retrosynthetische Zerlegung von 6-OH-Vilazodone (**27a**).

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Methoxy-4-nitrobenzonitril (**115**) sollte nach Hydrierung und Iodierung der hochfunktionalisierte Aromat **116** erhalten werden können. Die Larock-Synthese mit dem Acetylen **117** und die anschließende Spaltung des Methylethers sollte das Indol **118** liefern. Durch die *N*-Alkylierung des Piparazins **32** mit **118** müsste der 6-OH-Metabolit von Vilazodon (**27a**) dargestellt werden können.

### 4.3.1 Die Synthese des 3,5,6-funktionalisierten Vorläufers 118

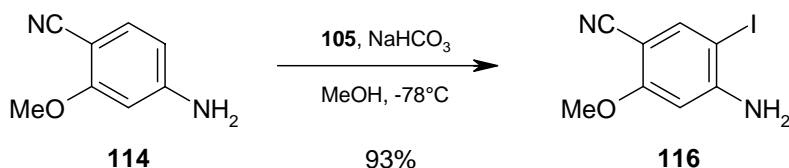
Die Hydrierung von **115** mit Platin auf Kohle lieferte das Aminobenzonitril **114** mit 93% Ausbeute nach Kristallisation, ohne die Nitrilgruppe zu reduzieren (Schema 4.29).



**Schema 4.29:** Hydrierung der Nitrogruppe zum Amin **114** in Gegenwart einer Nitrilgruppe.

Für Verbindung **114** konnten im <sup>1</sup>H-NMR die anilinischen Protonen bei 6.1 ppm als Singulett detektiert werden. Die beiden zum Anilin benachbarten Protonen 3-H und 5-H zeigen eine, für Aniline charakteristische Verschiebungen um 6.2 ppm.

Die Ergebnisse der Iodierung von **103** (Kap. 4.2.1) konnten auf das Anilin **114** übertragen werden. Mit BTMA-ICl<sub>2</sub> (**105**) in MeOH unter Zusatz von NaHCO<sub>3</sub> wurde das 5-Iodbenzonitril **116** ebenfalls mit 93% Ausbeute erhalten. Die Abtrennung einer geringfügigen Verunreinigung (laut HPLC-MS ein Diiod-Derivat von **114**) gelang über Kieselgel (Schema 4.30).

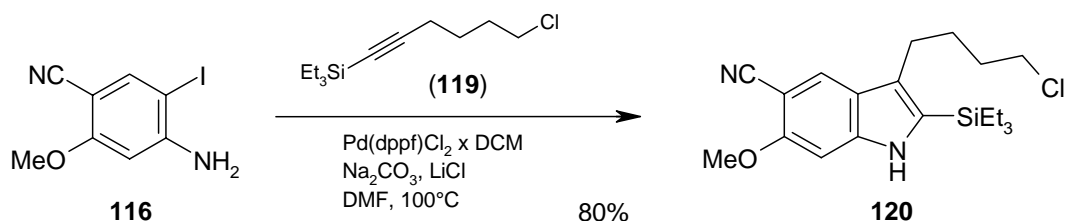


**Schema 4.30:** Selektive Iodierung von **114** mit BTMA-ICl<sub>2</sub> (**105**).

Verbindung **84** konnte eindeutig über <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert werden. Die beiden aromatischen Protonen zeigen Singulett-Struktur. Der iodierter Kohlenstoff zeigte im <sup>13</sup>C-NMR eine Hochfeldverschiebung um 70 ppm.

Anschließend konnte das *o*-Iodanilin **116** in einer Larock-Indol-Synthese mit dem Acetylenderivat **119** in 80% Ausbeute zu dem noch silylierten Indol-Derivat **120** umgesetzt werden (Schema 4.31).

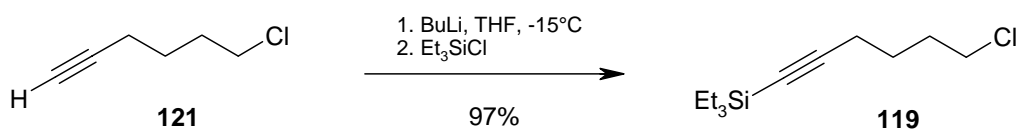




**Schema 4.31:** Larock-Synthese zum Indolbaustein **120**.

Verbindung **120** konnte eindeutig über NMR-Spektroskopie, MS und EA charakterisiert werden.

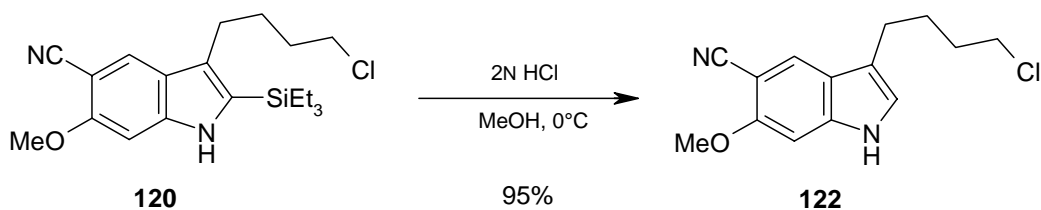
Das silylierte Acetylen **119** wurde durch Deprotonierung von kommerziell verfügbarem 6-Chlor-1-hexin (**121**) mit *n*-BuLi und anschließender Substitution mit TESCl erhalten (Schema 4.32).



**Schema 4.32:** Herstellung des Silylacetylens **119** für die Larock-Synthese.

Nach wässriger Aufarbeitung lieferte die Aufreinigung mittels Vakuumdestillation das silylierte Acetylen **119** mit 97% Ausbeute, die Charakterisierung erfolgte über NMR, MS und EA.

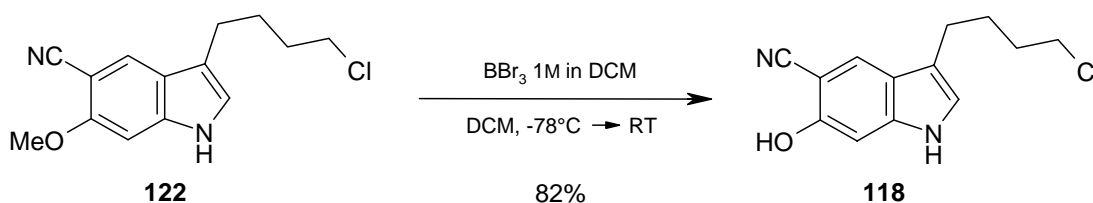
Um die Silylgruppe in **120** abzuspalten, wurde in MeOH bei  $0^\circ\text{C}$  2N HCl zugegeben und das an C-2 unsubstituierte Indol **122** in 95% Ausbeute erhalten (Schema 4.33).



**Schema 4.33:** Desilylierung von **120** mit 2N HCl zu **122**.

Verbindung **122** zeigte für das 2-H im  $^1\text{H}$ -NMR eine Verschiebung von 7.2 ppm, für das C-2 wurden im  $^{13}\text{C}$ -NMR 123 ppm beobachtet.

Im letzten Schritt zur Synthese des Indolbausteins **118**, der das Substitutionsmuster des 6-OH-Vilazodone (**27a**) besitzt, wurde der Methylether mit  $\text{BBr}_3$  nach einer Methode von Felix gespalten (Schema 4.34).<sup>[105]</sup>



**Schema 4.34:** Spaltung des Methylethers **122** zum Hydroxyindol **118**.

3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**) konnte nach Chromatographie an Kieselgel mit einer Ausbeute von 82% gewonnen werden. Für **118** ist im  $^1\text{H}$ - sowie im  $^{13}\text{C}$ -NMR keine Methylgruppe mehr erkennbar, die weitere Charakterisierung erfolgte über MS und EA

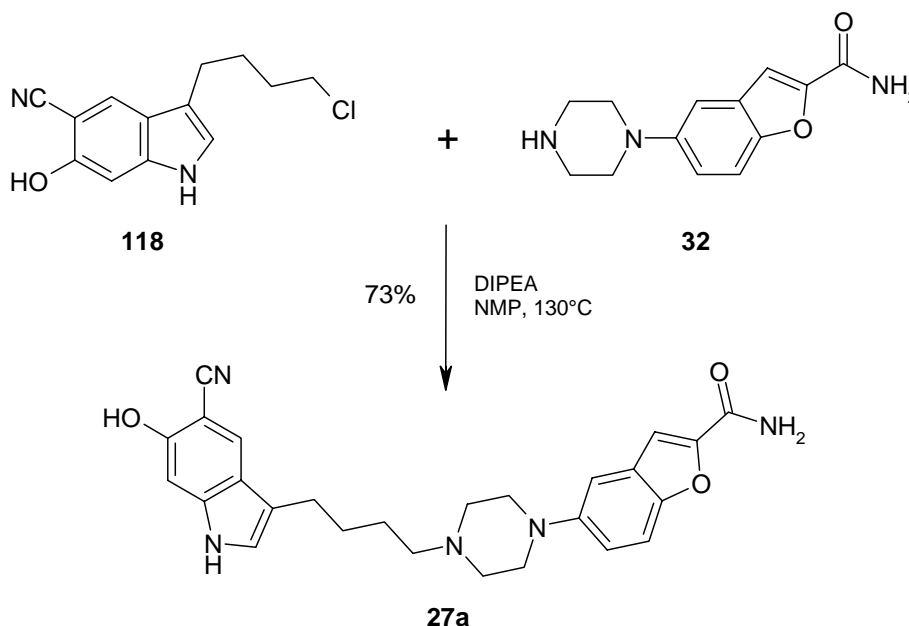
Damit ist die erste effiziente de novo-Synthese eines an C-3 funktionalisierten 6-Hydroxyindol-5-carbonitrils beschrieben.

#### 4.3.2 Die Synthese von 6-OH-Vilazodone (**27a**) und 6-MeO-Vilazodone (**27c**)

Die Synthese des 6-Hydroxy-Metaboliten **27a** sollte durch *N*-Alkylierung von **32** (Schema 4.28) mit dem zuvor hergestellten Indolbaustein **118** erfolgen.

Die Synthese von 5-(Piperazin-1-yl)benzofuran-2-carboxamid (**32**) ist in Kapitel 2.3.3.1 (Schema 2.2) beschrieben und war in ausreichender Menge verfügbar.

Nach einer im Hause Merck für die Synthese des Vilazodones (**27**) optimierten *N*-Alkylierungsmethode konnte in NMP mit DIPEA als Base 6-OH-Vilazodone (**27a**) mit einer Ausbeute von 73% nach Chromatographie an Kieselgel gewonnen werden (Schema 4.35).



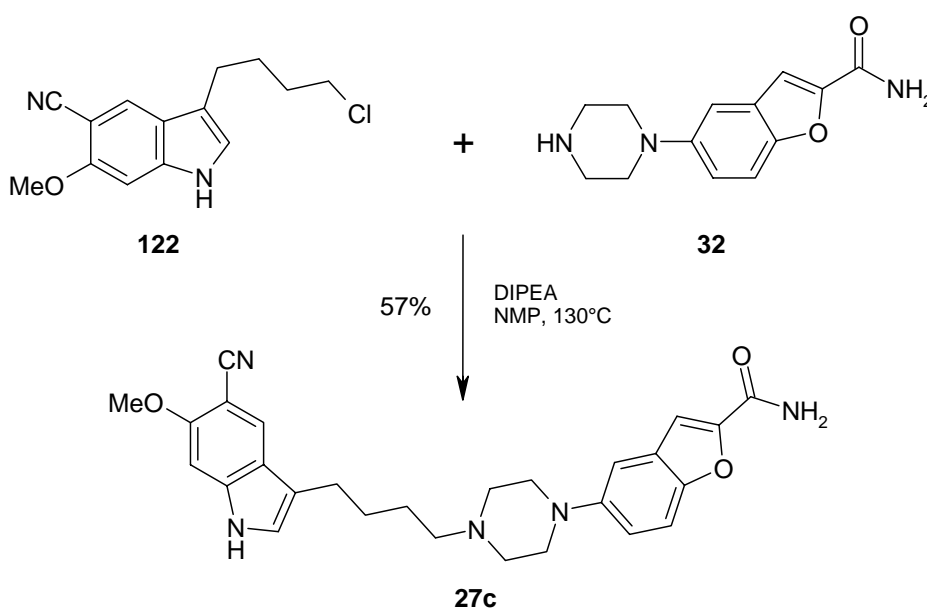
Schema 4.35: Die Synthese von 6-OH-Vilazodon (**27a**) durch *N*-Alkylierung.

Die Darstellung des 6-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodon (**27a**) gelang mit einer Gesamtausbeute von 39% über sechs Stufen. Zur weiteren Stabilisierung wurde **27a** in Aceton mit 1N HCl als Hydrochlorid gefällt und das Salz isoliert.

Die Charakterisierung von **27a** erfolgte über 2D-NMR-Spektroskopie (HMBC und HSQC), MS und EA.

Die drastischen Bedingungen für die *N*-Alkylierung sind notwendig, da das Piperazin **32** in, für Alkylierungen gängigen Lösemitteln wie zum Beispiel Aceton oder MeCN nahezu unlöslich ist. In NMP dagegen ist **32** bei hohen Temperaturen gut löslich und die Reaktion läuft ab.

Zusätzlich wurde der Vorläufer von **118**, das 3-(4-Chlorbutyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**122**) in die *N*-Alkylierung mit **32** eingesetzt (Schema4.36).



Schema 4.36: Synthese des 6-MeO-Vilazodon **27c**.

Man erhielt das 6-Methoxy-Derivat von Vilazodone **27c** mit einer Ausbeute von 57%. Die Isolierung und Charakterisierung von **27c** erfolgte als Base, da das Hydrochlorid-Salz hygroskopisch war.

Die Struktur von **27c** konnte mit Hilfe von NMR, MS und EA aufgeklärt werden.

Methoxylierte Aromaten können, im Gegensatz zu den analogen Hydroxy-Aromaten, nicht so schnell durch Glucuronidierung metabolisiert werden, die HWZ im Körper kann höher sein.<sup>[106]</sup> Allerdings sind Methoxy-Verbindungen unter physiologischen Bedingungen meist schwerer löslich als die analogen Hydroxy-Verbindungen.

Gegenüber den analogen nicht hydroxylierten Aromaten können Methoxy-Aromaten eine etwas höhere Löslichkeit und eine etwas geringere HWZ entwickeln, was bei gleicher Wirksamkeit Vorteile in der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes haben kann.<sup>[106]</sup>

Methoxyderivate von pharmakologisch wirksamen Verbindungen könnten damit eine Alternative sein, wenn der eigentliche Wirkstoff eine zu schlechte Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen aufweist.

Wirkstoffe, welche polare Carbonsäuren und Hydroxylgruppen tragen können durch Veresterung oder Veretherung besser vom Körper resorbiert werden und gelangen schneller zu ihrem Wirkort. Anschließend werden diese *Prodrugs* entweder in die aktive Spezies metabolisiert oder zerfallen von selbst.<sup>[106, 107]</sup>

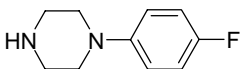
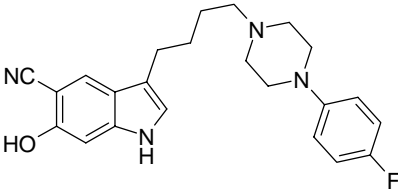
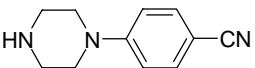
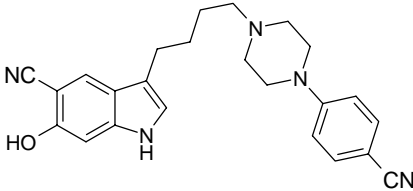
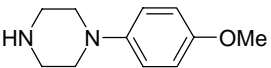
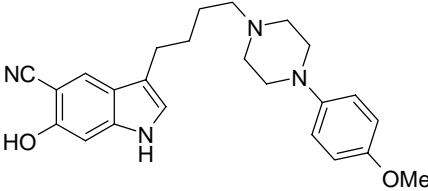
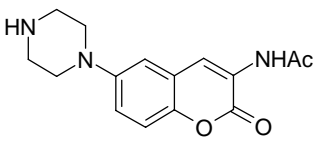
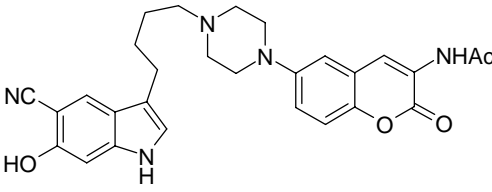
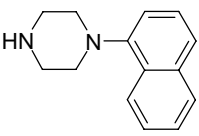
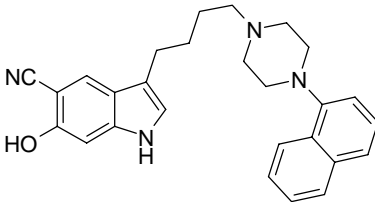
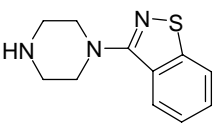
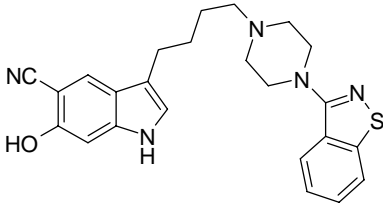
#### 4.3.3 Die Synthese weiterer 3-(Alkylpiperazinyl)-5-cyano-6-hydroxy-Indole

Nach der gelungenen Darstellung zweier 6-Hydroxy-Vilazodone-Derivate (**27a**, **27c**, Kap. 4.3.2) sollte zusätzlich das Piperazin an **27a** variiert werden. Hierzu wurden Piperazine ausgewählt, deren *N*-Alkylierung mit dem Indolfragment von Vilazodone (**27**) zu Verbindungen führten, deren IC<sub>50</sub>-Werte bezüglich 5-HT<sub>1A</sub>-, SSRI- und D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung ein bestimmtes Verhältnis entwickelten. Interessant wäre der Vergleich dieser biologischen Daten mit denen der analogen 6-Hydroxy-Verbindungen.

Zusätzlich war die Verkürzung des Abstandes der beiden Heterocyclen in diesen Verbindungen von Interesse. Dazu sollte die bisher verwendete Butyl-Seitenkette gegen eine Propyl-Seitenkette ersetzt werden.

### 4.3.3.1 Die Synthese von 3-(4-Butylpiperazin-1-yl)-5-cyano-6-hydroxy-indolen

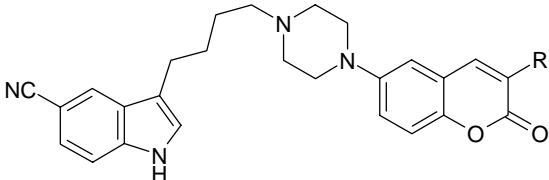
Die *N*-Alkylierung der ausgewählten Piperazine wurde unter den zu Schema 4.35 beschriebenen Bedingungen mit dem Baustein **118** durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

Piperazin	Nr.	Produkt	Nr.	Ausbeute [%]
	<b>123</b>		<b>27d</b>	49
	<b>124</b>		<b>27e</b>	44
	<b>125</b>		<b>27f</b>	48
	<b>126</b>		<b>27g</b>	24
	<b>127</b>		<b>27h</b>	52
	<b>128</b>		<b>27i</b>	55

**Tabelle 4.2:** Zusammenfassung der Synthesen zur Piperazinvariation an **118**. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Stickstoff-Basen.

Die Indol-piperazine **27d-i** wurden aus Aceton mit 1N HCl als Hydrochlorid isoliert. Das Chromenonyl-piperazin **27g** war nur mit unbefriedigender Ausbeute zugänglich, welche jedoch in der gleichen Größenordnung wie die, vergleichbarer Reaktionen in der Literatur liegt.<sup>[108]</sup>

Die Chromenonstrukturen **A-F** zeigen in Verbindung mit 3-(Butylpiperazin-1-yl)-5-cyano-indolen bezüglich Bindung zu Serotonin- und Dopaminrezeptoren ein interessantes Verhältnis. Die IC<sub>50</sub>-Werte für 5-HT<sub>1A</sub>- und SSRI-Rezeptoren liegen im nanomolaren Bereich, die Werte für den D<sub>2</sub>-Rezeptor sind bis zu drei Größenordnungen höher (Tabelle 4.3).<sup>[108]</sup>

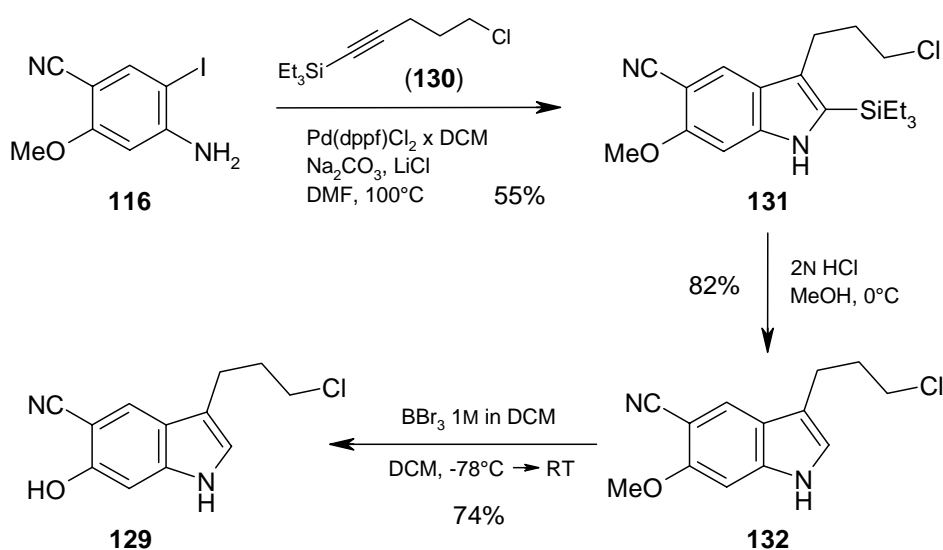
				
Nr.	R	5-HT <sub>1A</sub> [nM]	SSRI [nM]	D <sub>2</sub> [nM]
<b>A</b>	H	0.1	0.7	740
<b>B</b>	CONH <sub>2</sub>	2.9	2.9	180
<b>C</b>	NH <sub>2</sub>	3.1	6.5	520
<b>D</b>	NHCO <sub>2</sub> Et	9.1	6	130
<b>E</b>	NHCOCH <sub>3</sub>	2.5	2.9	950
<b>F</b>	NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2.4	4.5	100

**Tabelle 4.3:** Die Chromenonstrukturen **A-F** als 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten und SSRI.<sup>[108]</sup>

Die zu Struktur **E** analoge Verbindung **27g** ist die bisher einzige Struktur mit 6-Hydroxy-Substitution dieser Substanzklasse und stellt einen potentiellen Metaboliten dar.

#### 4.3.3.2 Die Synthese von 3-(3-Propylpiperazin-1-yl)-5-cyano-6-hydroxy-indole

Für die Synthese der analogen Verbindungen mit Propylkette zwischen Indol und Piperazin musste zuerst das entsprechende 3-(Chlorpropyl)-indol **129** aus dem *o*-Iodanilin **116** unter Larock-Bedingungen dargestellt werden (Schema 4.37).



**Schema 4.37:** Larock-Synthese über das 3-(Chlorpropyl)-indol **131** zum Hydroxyindol **129**.

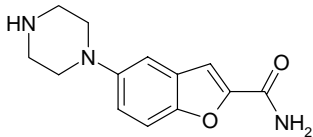
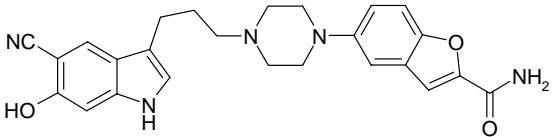
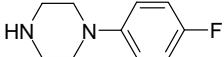
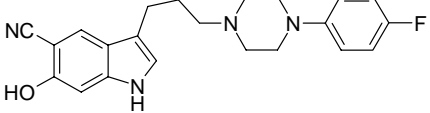
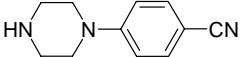
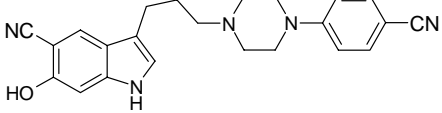
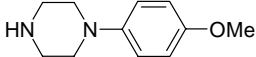
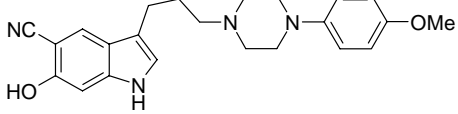
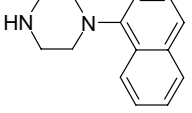
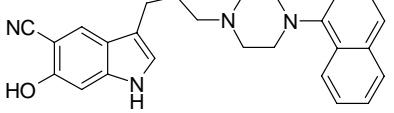
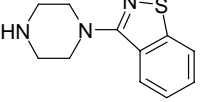
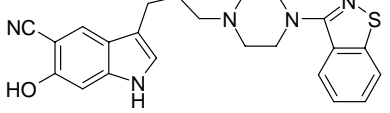
Mit dem kommerziell erhältlichen, silylierten Acetylen **130** konnte **131** nach Chromatographie mit 55% Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Abspaltung der TMS-Gruppe unter sauren Bedingungen zu dem 3,5,6-funktionalisierten Indol **132** verlief mit einer Ausbeute von 82% nach Aufreinigung.

Die Abspaltung der Methyl-Gruppe unter Lewis-sauren Bedingungen mit  $\text{BBr}_3$  lieferte ausgehend von **132** das bisher unbekannte 6-Hydroxyindolderivat **129** mit einer Ausbeute von 74%.

Die konstitutionelle Aufklärung der Strukturen **129**, **131** und **132** erfolgte mittels NMR, MS und EA. Zusätzlich konnten die analytischen Daten mit denen der analogen Bausteinen der Chlorbutyl-derivate **118**, **120** und **122** verglichen werden (Kap. 4.3.1).



Unter den zu Schema 4.35 (Kap. 4.3.2) beschriebenen Bedingungen konnte auch 3-(3-Chlorpropyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**) anschließend zur *N*-Alkylierung ausgewählter Piperazine eingesetzt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Piperazin	Produkt	Ausbeute [%]
 <b>32</b>	 <b>133a</b>	92
 <b>123</b>	 <b>133b</b>	81
 <b>124</b>	 <b>133c</b>	64
 <b>125</b>	 <b>133d</b>	74
 <b>127</b>	 <b>133e</b>	52
 <b>128</b>	 <b>133f</b>	47

**Tabelle 4.4:** Zusammenfassung der Synthesen zur Piperazinvariation an **129**. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Stickstoff-Basen.

Wie schon bei den Verbindungen mit Butylkette wurden auch die Propylenderivate **133a-f** ebenfalls aus Aceton mit 1N HCl als Hydrochloride gefällt. Die Charakterisierung der Verbindungen mit Propylenkette erfolgt ebenfalls über NMR, MS und EA. Zusätzlich ist der Vergleich der analytischen Daten mit denen der Verbindungen **27d-i** herangezogen worden.

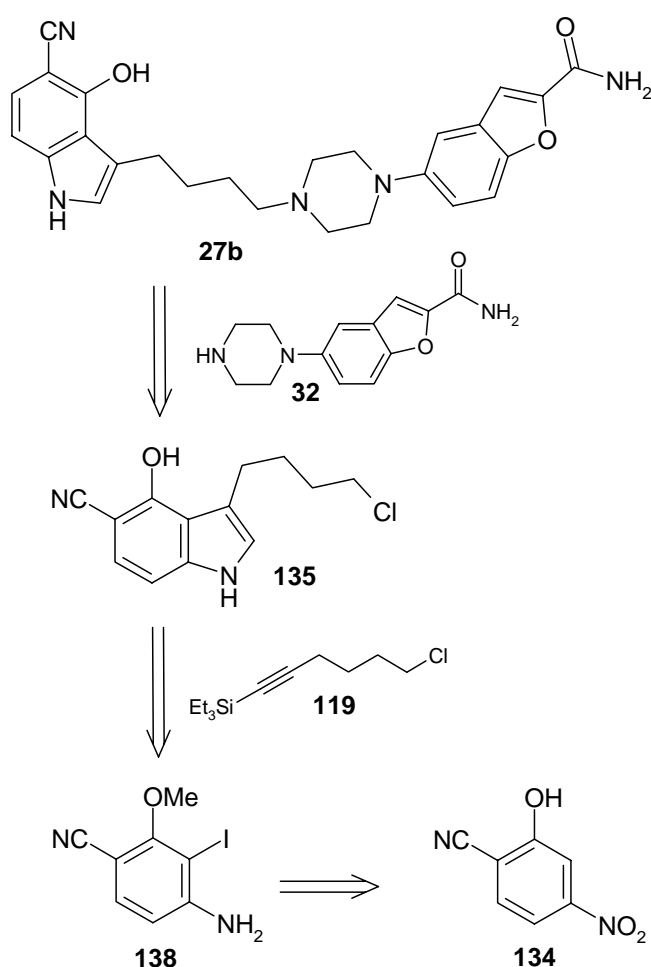
Auffällig ist, dass auch bei den Propylenderivaten **133a-f** die Verbindung mit dem Piperazin **32** die höchste Ausbeute erreicht. Die Alkylierungsbedingungen scheinen für dieses besonders effektiv zu sein.

Bei den Verbindungen **133b**, **133c** und **133d** sind die Ausbeuten gegenüber den Verbindungen mit Butyl-Seitenkette (**27d-f**, Tab. 4.2) erhöht. Dies deckt sich mit den Erfahrungen bei Merck bezüglich dem Einfluss der Kettenlänge auf die *N*-Alkylierung in solchen Systemen.

Mit der Verbindung **133a** ist das Propylenderivat des 6-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodone (**27a**) für einen Vergleich der *in vitro*-Daten bezüglich relevanter Rezeptorbindungen zugänglich gemacht.

#### 4.4 Die Synthese von 5-Cyano-4-hydroxy-Indolen mit Chlorbutyl-Seitenkette an C-3

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit der Larock-Synthese und der selektiven Iodierung von Aromaten mit phenolischer Hydroxygruppe (Kap. 4.2), sollte es möglich sein den 4-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodone (**27b**) retrosynthetisch analog Schema 4.18 zu zerlegen (Schema 4.38).

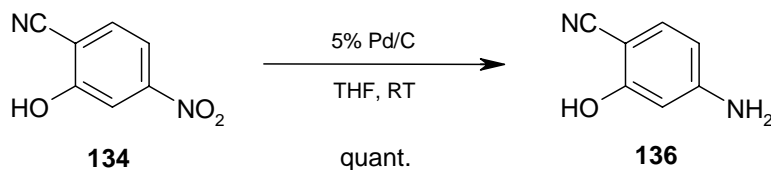


**Schema 4.38:** Retrosynthese für den 4-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodone (**27b**).

Als Ausgangsverbindung wurde das kommerziell verfügbare 2-Hydroxy-4-nitro-benzonitril (**134**) gewählt. Ist die Iodierung des Hydroxy-methylbenzoats **108** (Kap. 4.2.1, Schema 4.24) auf das Amin von **134** übertragbar, sollte **27b** über das Hydroxy-indolcarbonitril **135** zugänglich sein.

#### 4.4.1 Die Synthese des 3,4,5-funktionalisierten Indols 135

Ausgehend von der Nitroverbindung **134** wurde zunächst in einer selektiven palladiumkatalysierten Hydrierung 4-Amino-2-hydroxybenzonitril (**136**) in quantitativer Ausbeute hergestellt (Schema 4.39).

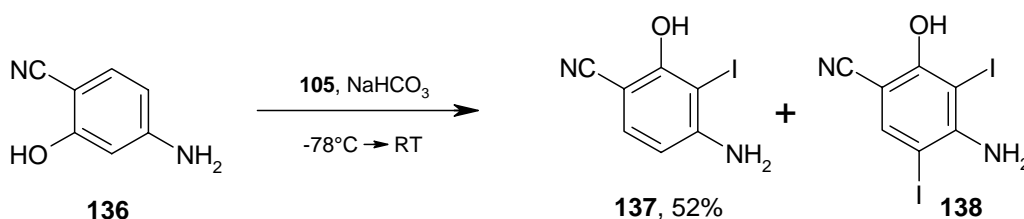


Schema 4.39: Hydrierung von **134** mit Pd-C-5% zu **136**.

Für Verbindung **136** sind im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die anilinschen Protonen bei 6.0 ppm als Singulett zu sehen, im  $^{13}\text{C}$ -NMR fällt die Verschiebung von C-1 auf, welche bei 85 ppm zu finden ist. Zur Charakterisierung wurden zusätzlich MS und EA herangezogen.

Als Hydrierungskatalysator wurde 5%ige Palladium-Kohle verwendet. Benutzt man hingegen 5%ige Platin-Kohle (Kap. 4.3.1) oder Raney-Nickel, führt dies zur Zersetzung in mehrere polare Verbindungen.

Die anschließende Iodierung von **136** mit BTMA- $\text{ICl}_2$  (**105**) in MeOH lieferte ein Gemisch aus nicht umgesetzten **136**, dem gewünschten *o*-Iodanilin **137** und dem Diiodanilin **138** (Schema 4.40, Tabelle 4.5).



Schema 4.40: Unselektive Iodierung von **136** mit BTMA- $\text{ICl}_2$  (**105**).

Variante	Lösemittel	Verhältnis (HPLC) 136/137/138	Ausbeute 137
A	MeOH	1 : 5 : 9	-
B	DCM/MeOH 1:1	1 : 8 : 2	52%

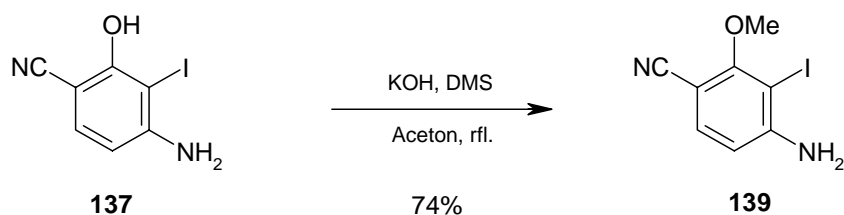
**Tabelle 4.5:** Die Auswirkung des Lösemittelwechsels auf das Produktverhältnis für die Iodierung von **136**.

In MeOH (Variante A) wurde trotz einer Temperatur von  $-78^{\circ}\text{C}$  und langsamer Zugabe von **93** hauptsächlich **121** gebildet. Eine Erklärung kann die geringe Löslichkeit des Hydroxyanilins **119** in MeOH sein. Das während der Reaktion zuerst gebildete *o*-Iodanilin **120** ist in MeOH besser löslich als das Edukt **119** und reagiert bevorzugt zum Diiodaromaten **121** ab. Dieser kann über HPLC-MS und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert werden, das einzige aromatische Proton in **121** findet sich als Singulett bei 7.8 ppm. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum fallen die beiden iodierten Kohlenstoffatome auf, ihre Signale sind hochfeldverschoben und finden sich bei 69 ppm (C-3) sowie bei 74 ppm (C-5).

Durch Nutzung des Co-Solvenseffektes von MeOH in DCM konnte das Produktverhältnis optimiert werden. Die Reaktion wurde in einem Gemisch aus DCM und MeOH im Verhältnis 1:1 bei  $-78^{\circ}\text{C}$  durchgeführt und lieferte ein Gemisch aus **136**, **137** und **138** im Verhältnis 1:8:2 (Variante B). Nach Abtrennung von **136** über Flash-Chromatographie an Kieselgel konnte bei einer zweiten Flash-Chromatographie an Kieselgel, mit einem zuvor durch Testläufe optimierten Stufengradienten aus Cyclohexan und EE, das bisher unbekannte *o*-Iodanilin **137** von dem Diiodaromaten **138** getrennt, und mit 52% Ausbeute isoliert werden.

Die Verbindung **137** zeigte im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die aromatischen, *o*-ständigen Protonen jeweils als Duplett mit einer Kopplungskonstante von charakteristischen 8.4 Hz. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum fand sich der iodierter Kohlenstoff hochfeldverschoben bei 75 ppm.

Um **137** in die Larock-Synthese einsetzen zu können, sollte die phenolische Hydroxygruppe als Methylether **139** geschützt werden (Schema 4.41).

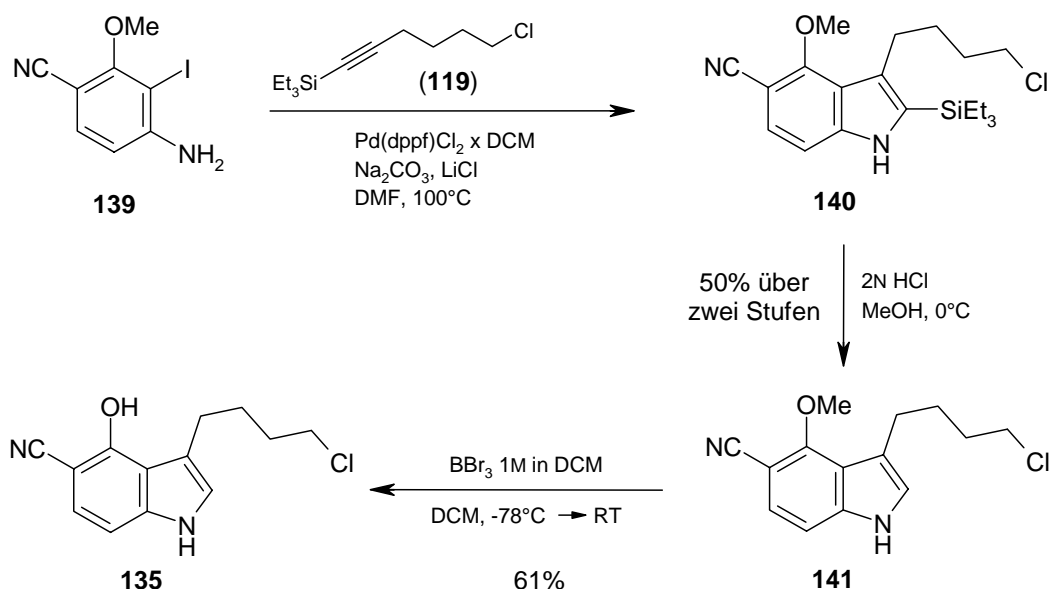


**Schema 4.41:** Schutz der freien Hydroxygruppe in **137** als Methylether **139**.

Analog Kapitel 4.2.1 (Schema 4.25) wurde 4-Amino-3-iod-2-methoxybenzonitril (**139**) durch selektive *O*-Methylierung nach Chromatographie mit 74% Ausbeute erhalten. Die Charakterisierung von **139** erfolgte über NMR, MS und EA.

Da die Methyl-Schutzgruppe nur ein kleines Volumen besitzt, ist gewährleistet, dass die anschließende Larock-Synthese mit vergleichsweise niedriger sterischer Hinderung abläuft.

Die Darstellung des 4-Hydroxy-5-cyano-indolderivates **135** aus **139** konnte unter den gleichen Bedingungen wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, realisiert werden und ist im Reaktionsschema 4.42 zusammengefasst.



**Schema 4.42:** Larock-Synthese mit Desilylierung und Demethylierung zum Indol **135**.

Durch Larock-Reaktion von **139** mit dem Acetylen **119** konnte das Indol **140** gebildet werden, welches nach Charakterisierung durch HPLC-MS und Abtrennung polarer Verunreinigungen in die saure Desilylierung zu **141** eingesetzt wurde. Das Methoxyindol **141** wurde in 50% Ausbeute aus dem *o*-Iodanilin **139** erhalten und ist durch NMR, MS und EA charakterisiert. Die anschließende Methyletherspaltung zur Schlüsselverbindung **135** gelang bei nicht vollständigem Umsatz durch BBr<sub>3</sub> in 61% Ausbeute.

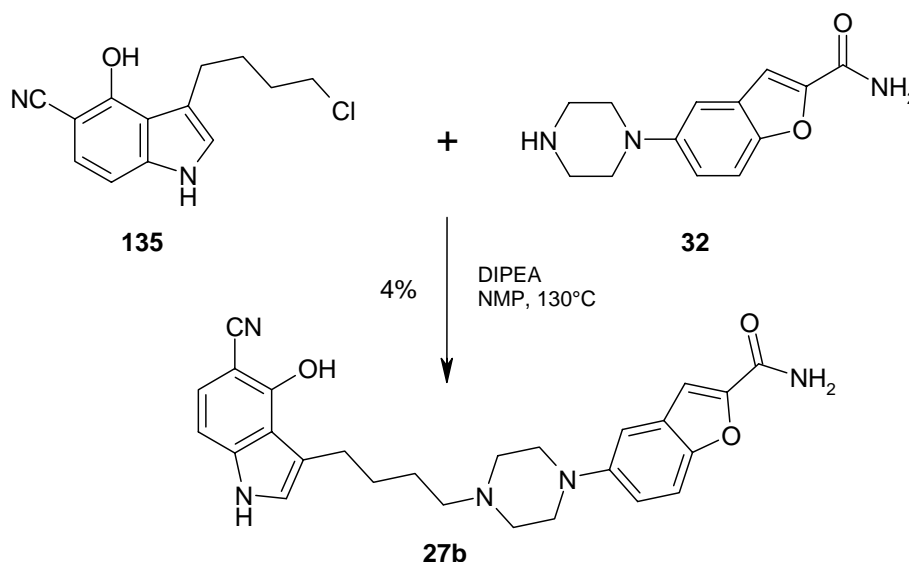
3-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**135**) ist durch NMR, MS und EA charakterisiert und wurde über eine de novo-Synthese aus dem kommerziell verfügbaren Nitrobenzonitril **134** mit einer Gesamtausbeute von 12% über sechs Stufen dargestellt. Bei **135** handelt es sich um den ersten Vertreter der neuen Klasse der 4-Hydroxyindol-5-carbonitrile mit C-3 Funktionalisierung.

#### 4.4.2 Die Synthese von 4-OH-Vilazodone (27b)

Ausgehend von 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyano-4-hydroxy-1*H*-indol (**135**) sollte der 4-Hydroxy-Metabolit von Vilazodone **27b** darstellbar sein.

##### 4.4.2.1 Syntheseversuch zum 4-Hydroxy-Metabolit von Vilazodon

Unter den Bedingungen für die *N*-Alkylierung wie sie in Kapitel 4.3.2 beschrieben sind, wurde 4-OH-Vilazodone (**27b**) aus **135** nach Aufreinigung über präparative HPLC, lediglich mit 4% Ausbeute als Trifluoracetat isoliert (Schema 4.43).

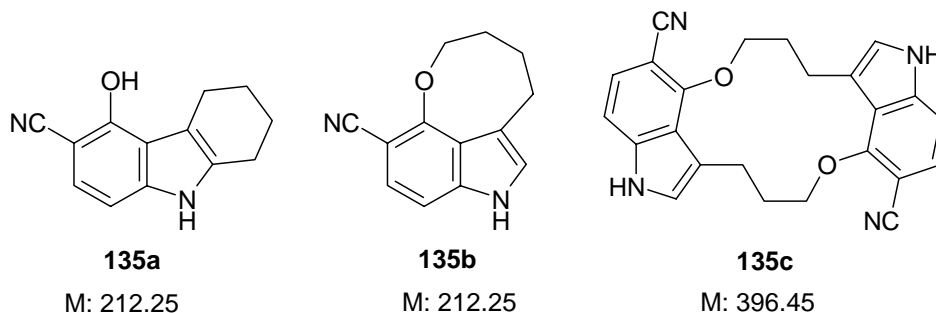


**Schema 4.43:** Syntheseversuch des 4-OH-Metaboliten **27b** analog den Bedingungen zum 6-OH-Metaboliten **27a**.

Bei der Reaktionskontrolle über HPLC zeigte sich, dass nach ca. 3-4 h kein Reaktionsfortschritt mehr zu erkennen war. Der Umsatz ließ sich auch durch die Zugabe von Kaliumiodid und 18-K-6-Ether nicht weiter vervollständigen. Auch das Behandeln der Reaktionsmischung in der Mikrowelle unter Zugabe von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als zusätzliche Base führte nicht zu einem, durch HPLC beobachtbaren Reaktionsfortschritt. Nach 3 x 30 min Behandlung bei 150°C, 180°C und 200°C wurde in der HPLC die Zersetzung der Edukte beobachtet.



Die bei den basischen Bedingungen möglichen Cyclisierungsprodukte **135a-c** des Indolbausteins **135** konnten in der HPLC-MS nicht detektiert werden.

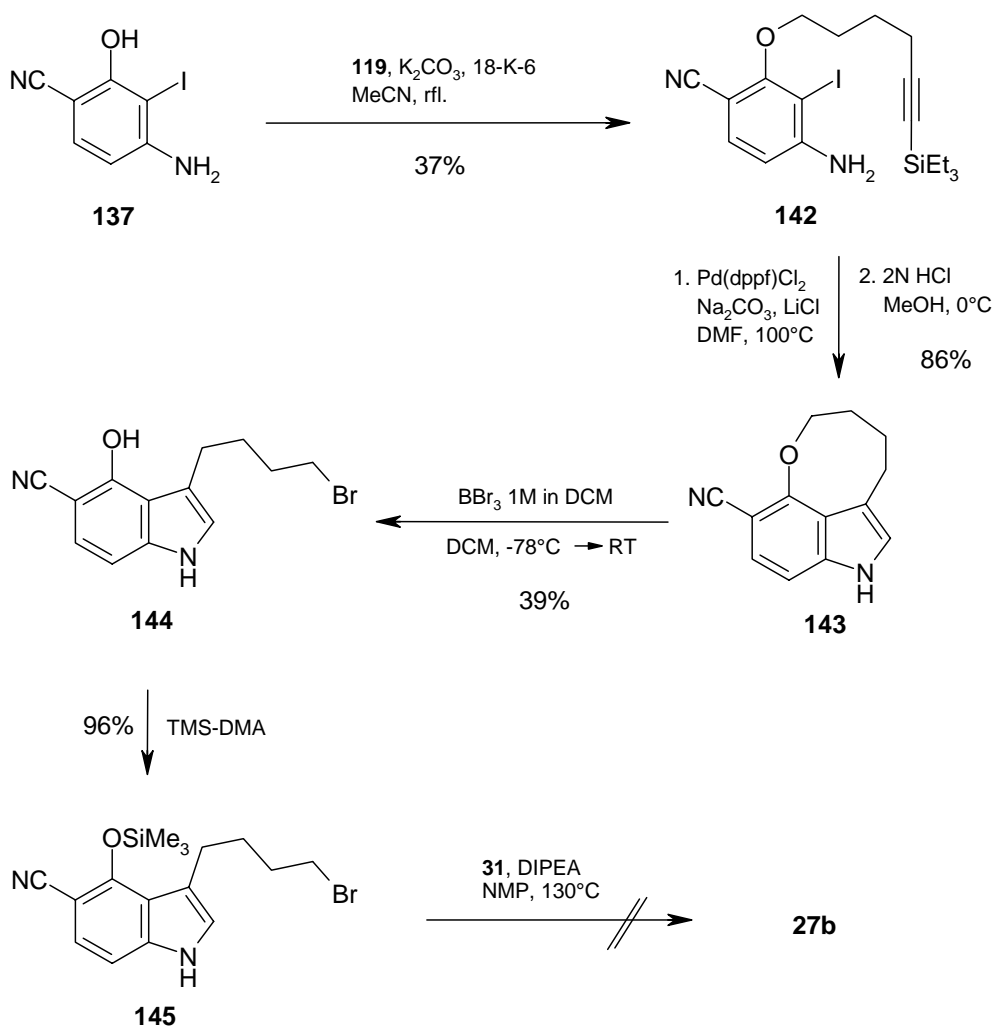


**Abbildung 4.3:** Die möglichen Cyclisierungsprodukte **135a-c** des Indols **135**.

Trotz des schlechten Umsatzes der Synthese konnte genügend 4-Hydroxy-Vilazodone (**27b**) isoliert werden um analytische Daten zu erhalten. Auch für erste Tests auf Rezeptorbindung steht ausreichend Substanz zur Verfügung.

#### 4.4.2.2 Syntheseversuch von 4-OH-Vilazodone (27b) über eine intramolekulare Larock-Reaktion

Wenn es gelingt, mit 6-Chlor-1-(triethylsilyl)-1-hexin (**119**) eine *O*-Alkylierung an 4-Amino-2-hydroxy-3-iodbenzonitril (**137**) durchzuführen, könnte der resultierende Ether **142** Edukt für eine intramolekulare Larock-Synthese sein. Der entstehende Tricyclus **143** sollte mit  $\text{BBr}_3$  wieder geöffnet werden können und das 3-(4-Brombutyl)-indol **144** liefern welches für die *N*-Alkylierung am Piperazin **32** eine höhere Reaktivität aufweisen sollte. Die Ergebnisse zu dieser Synthesestrategie sind in Schema 4.44 zusammengefasst.



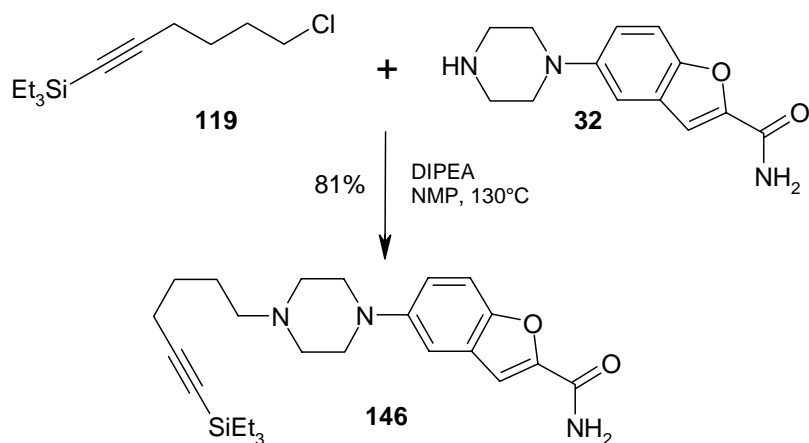
Schema 4.44: Alternativroute zu **27b** über den Indoltricyclus **143**.

Nach der *O*-Alkylierung von **137** mit dem 6-Chlor-1-hexinderivat **119** mit nur moderater Ausbeute von 37% zu **142** konnte in der nachfolgenden Larock-Synthese der desilylierte Tricyclus **143** in 86% Ausbeute über zwei Stufen erhalten und durch NMR, MS und EA charakterisiert werden. Die Ringetherspaltung mit  $\text{BBr}_3$  lieferte bei nicht vollständigem Umsatz nach wässriger Aufarbeitung und präparativer HPLC das geöffnete 3-(4-Brombutyl)-4-hydroxyindol **144** in nur 39% Ausbeute. Die Verbindung **134** konnte durch NMR und MS charakterisiert werden, auch der Vergleich der analytischen Daten mit dem analogen Chlorbutylindol **135** (Kap. 4.4.1) war hilfreich.

Um die Nucleophilie der Hydroxygruppe in der anschließenden *N*-Alkylierung am Piperazin **32** zu unterdrücken wurde zuvor mit TMS-DMA zu **145** silyliert. Die *N*-Alkylierung von 3-(4-Brombutyl)-4-trimethylsilyloxyindol-5-carbonitril (**145**) zum Zielmolekül **27b** verlief jedoch ohne Erfolg.

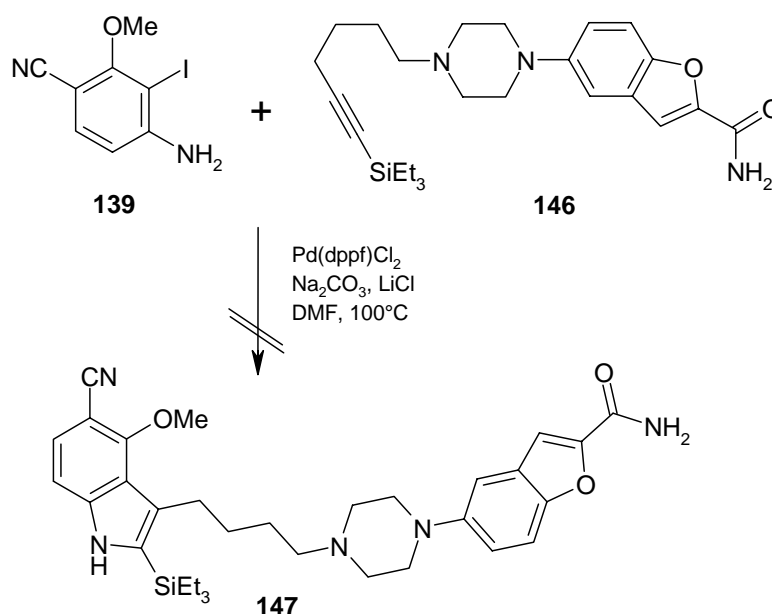
#### 4.4.2.3 Syntheseversuch des 4-OH-Vilazodone **27b** über das 6-Piperazinyl-1-hexin **128**

Um die Probleme der *N*-Alkylierung mit dem Indolbaustein **135** zu umgehen sollte versucht werden, die Substitution mit dem Acetylen **119** am Piperazinderivat **32** durchzuführen (Schema 4.45).



Schema 4.45: Synthese der Larock-Vorstufe **146** durch *N*-Alkylierung.

Die Synthese zum Triethylsilyl-piperazinylohexin **146** gelang in NMP mit DIPEA nach Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 81% Ausbeute. Die eindeutige Charakterisierung von **146** war über NMR, MS und EA möglich. Anschließend sollte das *o*-Iodanilin **139** mit **146** in einer Larock-Synthese zum Indol **147** cyclisiert werden. Es konnte jedoch keine Bildung von **147** detektiert werden, die beiden Edukte reagierten nicht miteinander (Schema 4.46).

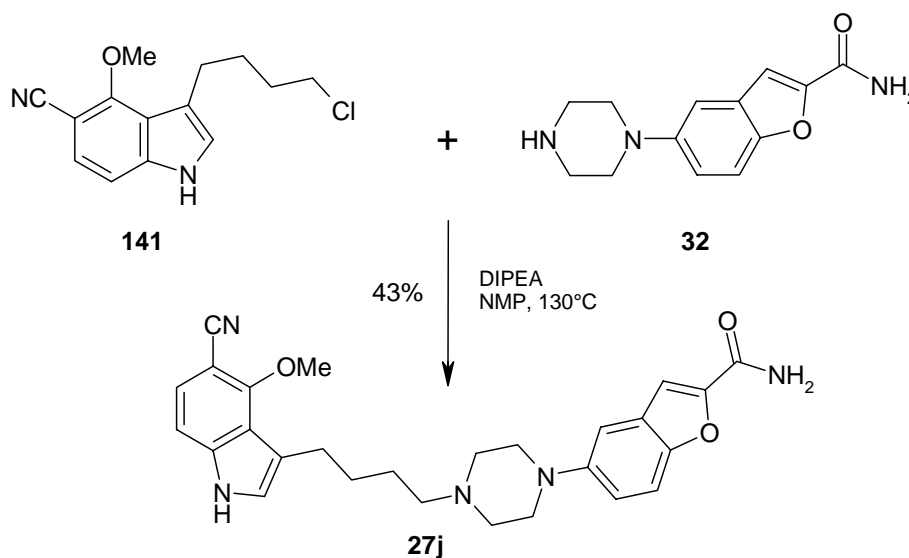


**Schema 4.46:** Fehlgeschlagene Larock-Synthese mit dem Piperazinderivat **128**.

Möglicherweise wird die Konzentration des aktiven Palladium-Katalysators durch Chelatbildung an **146** stark erniedrigt, so dass die Reaktion zu **147** nicht mehr abläuft. Als Chelatbildner könnten hierbei die beiden Stickstoffe der Piperazineinheit, zusätzlich stabilisiert durch das Acetylen der Seitenkette, dienen.

#### 4.4.3 Die Synthese von 4-MeO-Vilazodone **27j**

Um den Einfluss der 4-Hydroxy-Funktion auf die fehlgeschlagenen *N*-Alkylierungen aus Kapitel 4.4.2.1 und 4.4.2.2 zu untersuchen und um ein weiteres Derivat eines 3,4,5-funktionalisierten Indols zu erzeugen, sollte der 4-Methoxyindol-Baustein **141** in die *N*-Alkylierung von **32** in NMP mit DIPEA eingesetzt werden (Schema 4.47).



Schema 4.47: Die Synthese von 4-MeO-Vilazodone (**27j**).

Das 4-Methoxy-Vilazodone (**27j**) wurde nach Fällung in Eiswasser und präparativer HPLC mit einer Ausbeute von 43% als Trifluoracetat isoliert. Wie schon bei den unter Kapitel 4.3.3 beschriebenen Synthesen läuft auch hier die Reaktion unvollständig ab, die erreichte Ausbeute liegt in vergleichbarer Größenordnung zu den *N*-Alkylierungen in Kapitel 4.3.3.

Die Charakterisierung von **27j** war über 2D-NMR-Spektroskopie (HMBC und HSQC), MS und EA eindeutig, auch der Vergleich der analytischen Daten mit denen des 6-OH-Metaboliten **27a**, des 6-MeO-Metaboliten **27c** und des 4-OH-Metaboliten **27b** war hilfreich.

Da die *N*-Alkylierung des Piperazins **32** mit dem Methoxyindol **141** abläuft, könnte der Grund für die Probleme bei der Synthese des 4-OH-Metaboliten **27b** mit dem freien phenolischen Sauerstoff an C-4 zusammenhängen. Eine detaillierte Problemlösung konnte jedoch nicht erarbeitet werden.

## 4.5 Synthese von 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren

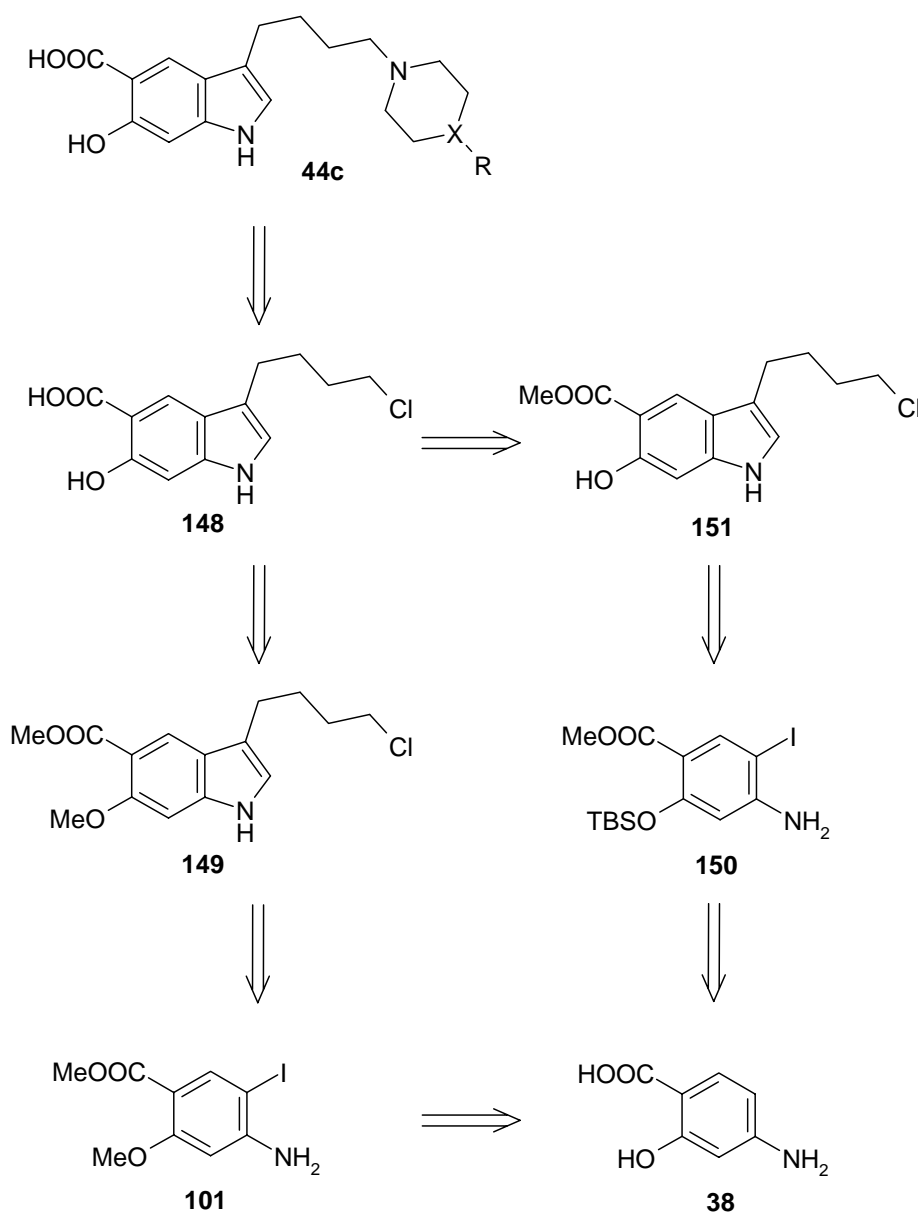
Nachdem die Darstellung von 6-Hydroxy- und 4-Hydroxy-indol-5-carbonitrilen mittels Larock-Reaktion als Schlüsselschritt gelungen war, sollte auch die Klasse der bis zu Beginn dieser Arbeit unbekannten *o*-Hydroxyindol-5-carbonsäuren mit C-3 Substitution (**44a** u. **44b**, Kap. 3.2, Schema 3.3) auf die gleiche Weise synthetisiert werden.

Im Jahre 2004 konnten H. Böttcher und T. Heinrich im Zuge der ersten Synthese zum 6-OH-Metaboliten von Vilazodone (**27a**) die Strukturen **44a** und **44b** veröffentlichen.<sup>[62]</sup> Die durchgeführte Japp-Klingemann-Reaktion lieferte jedoch nur ein Gemisch beider Strukturen (Kap. 2.3.4, Schema 2.2). *o*-Hydroxyindol-5-carbonsäuren (**44a** u. **44b**) können wertvolle Bausteine für die Derivatisierung von Wirkstoffen mit 3-Alkylindol-5-carbonsäure-Gerüst sein. Diese Substanzklasse zeigt variable pharmakologische Präsenz (Kap. 3.2). Zusätzlich sind die Strukturen **44a** und **44b** mögliche Vorläufer neuer Derivate mit 5-Carboxoindol-Gerüst.

Auch im Hinblick auf die Löslichkeit kann das *o*-Hydroxycarbonsäure-Gerüst an Indolen interessant sein. Durch sie könnten stark lipophile Verbindungen unter physiologischen Bedingungen wesentlich besser löslich werden. Dies kann einen Effekt auf die Bioverfügbarkeit lipophiler Verbindungen ausüben.

Durch die Syntheseerfahrungen aus Kapitel 4.3 (Schema 4.28) sollten die 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44c** über die Schlüsselverbindung **148** gemäß Schema 4.48 retrosynthetisch zerlegt werden können.

Zum einen ist die Synthese von **148** ausgehend von PAS (**38**) über das schon beschriebene *o*-Iodanilin **101** und anschließender Larock-Synthese zum Indol **149** möglich.

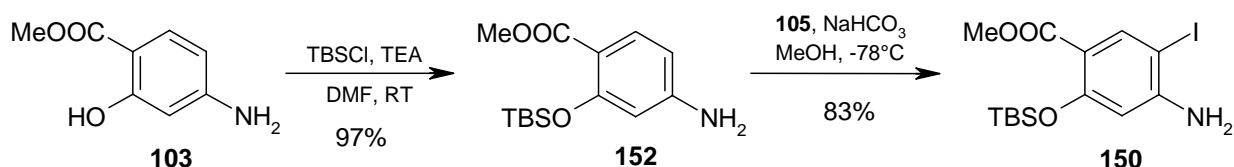


**Schema 4.48:** Retrosynthese zu 5-Carboxy-6-hydroxy-indolen.

Zusätzlich könnte auch eine Silylvariante über das TBSO-Derivat **150** zum Erfolg führen. Durch die saure Aufarbeitung der nachfolgenden Larock-Synthese wäre es möglich, die Silylgruppen simultan abzuspalten und das 6-Hydroxyindol-5-carboxylat **151** zugänglich zu machen. Die Silylvariante wäre die Methode der Wahl für die Darstellung weiterer *o*-Hydroxyindol-5-carbonsäuren welche zusätzliche Substituenten tragen die unter Lewis-sauren Bedingungen labil sind.

#### 4.5.1 Die Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**148**) über den Silyl-Baustein **150**

Für die Synthese von **148** über die Silylvariante musste zunächst der Silylbaustein **150** dargestellt werden. Dies gelang über eine zweistufige Synthese-Sequenz aus dem in Kapitel 4.2.1 vorgestellten Methylbenzoat **103** (Schema 4.49).



Schema 4.49: Darstellung des Iodanilins **150** aus dem Anilin **103**.

Die Silylierung des phenolischen Sauerstoffs zu **152** gelang mit einer Ausbeute von 97% mit TBSCl in DMF analog Ronald.<sup>[109]</sup> Anschließend konnte mit BTMA-ICl<sub>2</sub> (**105**) selektiv iodiert werden. Das *o*-Iodanilin **150** wurde mit einer Ausbeute von 83% nach Flash-Chromatographie erhalten. Die Verbindung **50** konnte durch NMR, MS und EA eindeutig charakterisiert werden. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigen die aromatischen Protonen jeweils ein charakteristisches Singulett, im <sup>13</sup>C-NMR fällt das iodierte Kohlenstoffatom mit einem hochfeldverschobenen Signal bei 73 ppm auf.

Bei der Aufarbeitung der Reaktion muss, direkt nach Abbruch der Reaktion mit NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. versetzt werden, sonst erhält man laut HPLC-MS nach Einengen im Vakuum quantitativ das entschützte Phenol **150a** (Abb. 4.4). Hierfür kann die Konzentration der basischen Bedingungen in MeOH verantwortlich gemacht werden.

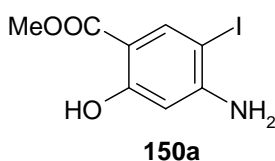
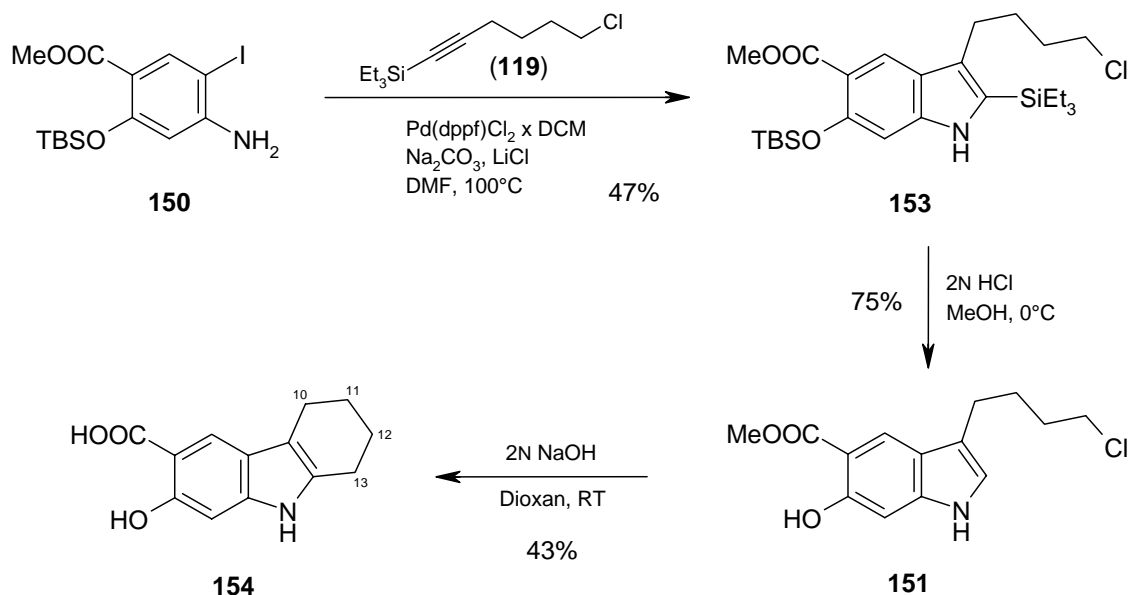


Abbildung 4.4: Das beobachtete entschützte Phenol **150a** bei basischer Aufarbeitung.



Das *o*-Iodanilin **150** wurde dann in einer Larock-Synthese zu dem Methyl-6-hydroxy-indol-5-carboxylat **153** umgesetzt (Schema 4.50).



**Schema 4.50:** Syntheseversuch der 6-Hydroxy-indol-5-Carbonsäure **130** über die Silylvariante.

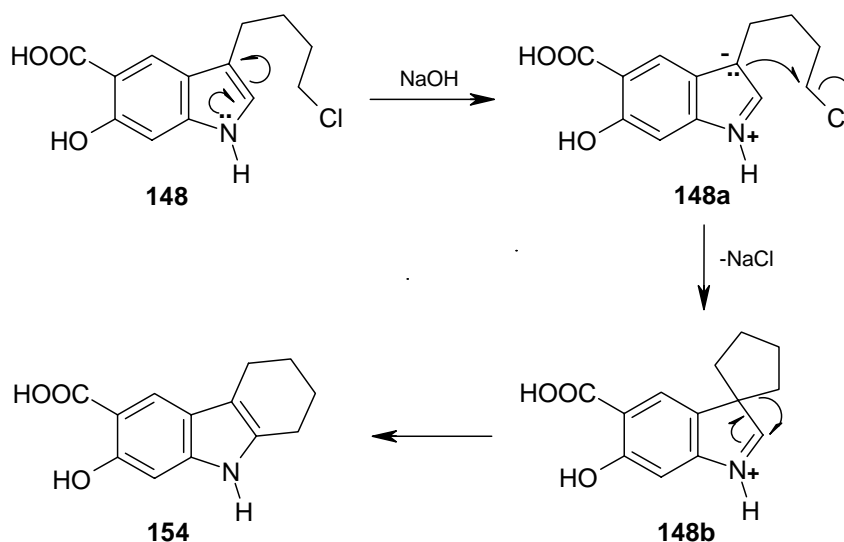
Hierbei konnte **153** jedoch nur in 47% Ausbeute erhalten werden. Nach einer Reaktionszeit von ca. 5 h beobachtete man bei unvollständigem Umsatz das Auftreten vieler Nebenprodukte. Es wird vermutet, dass der Silylether unter den basischen Bedingungen mit fortschreitender Reaktionszeit nicht stabil bleibt. Das entstehende freie Phenol kann für Nebenreaktionen verantwortlich sein. Die anschließende simultane Silylabspaltung zu **151** verlief mit einer Ausbeute von 75%. Die Verbindungen **153** und **151** sind über NMR, MS und EA eindeutig identifiziert.

Bei der alkalischen Verseifung des Methylesters **151** wurde allerdings nicht die erwartete Säure **148** gebildet. Durch die basischen Bedingungen erhält man durch Cyclisierung der Seitenkette das entsprechende Tetrahydrocarbazol **154** als Hauptprodukt.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sind nur noch die beiden aromatischen Singulett-Signale des 4-H und 7-H zu sehen, das Signal des 2-H fehlt. Das Signal des 13-H zeigt ein charakteristisches Triplet bei 2.6 ppm. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum weist der C-13 Kohlenstoff eine Verschiebung von 22.6 ppm auf.

Diese für Indole bei höherer Temperatur bekannte Reaktion, welche schon als Nebenreaktion Merck-intern aufgefallen ist, läuft im Falle des Butylindol **151** schon bei RT ab (Schema 4.51).

Mechanistisch verläuft die Reaktion über eine Doppelbindungsumlagerung zu **148a** und anschließende Bildung der Spiro-Zwischenstufe **148b** welche zum Tetrahydrocarbazol **154** umlagert.<sup>[110, 111]</sup> Die Hydroxy-tetrahydrocarbazolcarbonsäure **154** wurde im Rahmen eines Patentes 1954 erstmalig erwähnt.<sup>[112]</sup>



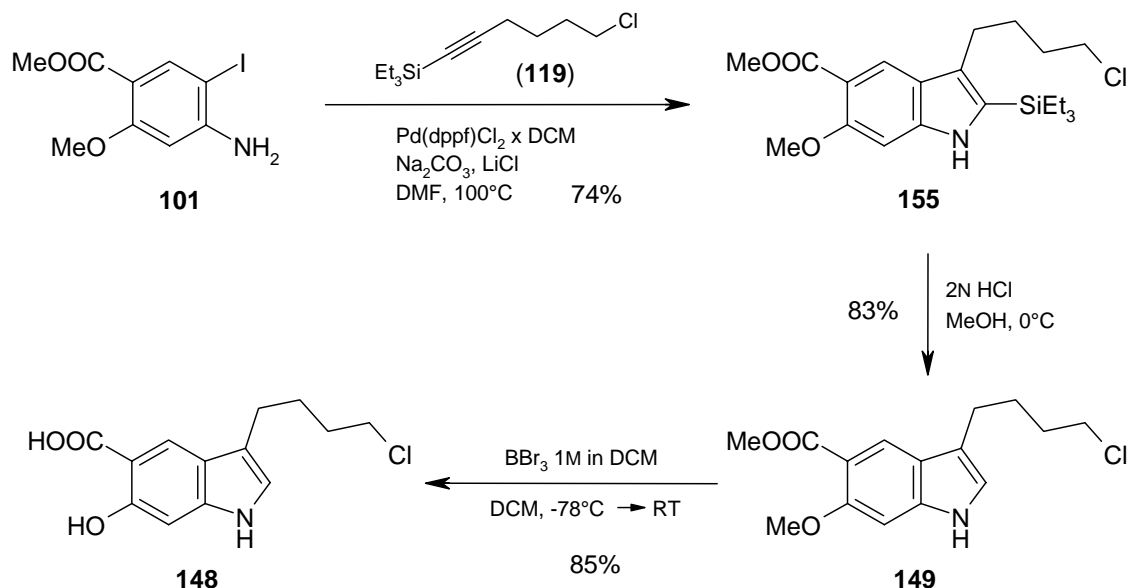
**Schema 4.51:** Die Tetrahydrocarbazolbildung zu **154** unter basischen Bedingungen.

Wegen der schlechten Ausbeute der Larock-Synthese zu **153** und den Problemen bei der alkalischen Verseifung des Methylcarboxylats **151** wurde für die Synthese von **148** auf das, schon in Kapitel 4.2.1 eingeführte Methyl-4-amino-5-iod-2-methoxybenzoat (**101**) zurückgegriffen.

### 4.5.2 Die Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**148**) über das Methoxybenzoat **101**

Die Larock-Synthese ausgehend von **101** mit dem Acetylen **119** lieferte das Indol **155** in 74% Ausbeute (Schema 4.52). Die Reaktion verlief ohne die Vielfalt an Nebenreaktionen der zuvor beschriebenen Indolsynthese über die Silylvariante (Schema 4.50).

Die anschließende Abspaltung der TES-Schutzgruppe konnte mit 83% Ausbeute realisiert werden. Die simultane Demethylierung von **149** zu der angestrebten 3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure **148** gelang mit  $\text{BBr}_3$  in Dichlormethan. Nach unvollständigem Umsatz konnte durch Aufreinigung über Flash-Chromatographie eine Ausbeute von 85% erzielt werden.



Schema 4.52: Die Synthese zur 6-Hydroxyindol-5-carbonsäure **130**.

Die Verbindung **148** ist ein Vertreter der bisher unbekannten Klasse der 6-Hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäuren. Die Darstellung gelingt ausgehend von PAS (**38**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 37%.

### 4.5.3 Die *N*-Alkylierung ausgewählter *N*-Heterocyclen mit den Indol-5-carbonsäurederivaten **148**, **149** und **151**

Um die Reaktivität der 3-(4-Chlorbutyl)-indole **148**, **149** und **151** zu untersuchen, wurde die *N*-Alkylierung an pharmakologisch interessanten *N*-Heterocyclen durchgeführt. Hierfür wurden die schon vorgestellten Piperazine **32** und **124**, sowie das Piperidin **156** ausgewählt (Abb. 4.5).

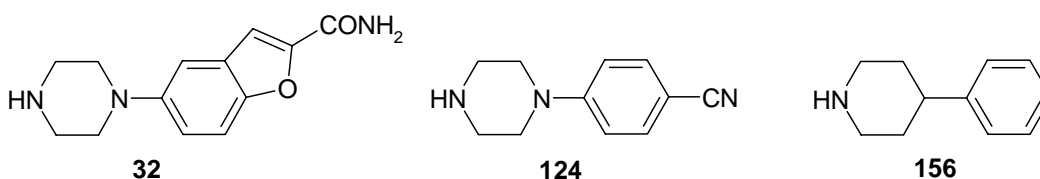


Abbildung 4.5: Ausgewählte *N*-Heterocyclen für die *N*-Alkylierungen.

Die *N*-Alkylierung wurde, abhängig vom Heterocyclus, unter zwei verschiedenen Reaktionsvarianten durchgeführt.

Variante A: Reaktion in NMP mit DIPEA bei 130°C

Variante B: Reaktion in MeCN mit NaHCO<sub>3</sub> bei 80°C

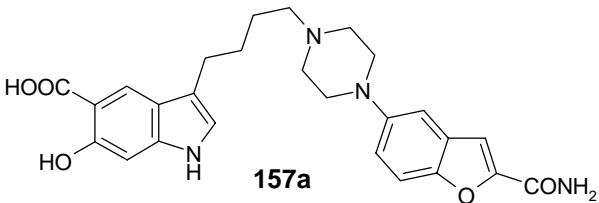
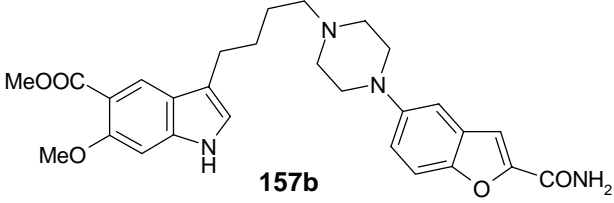
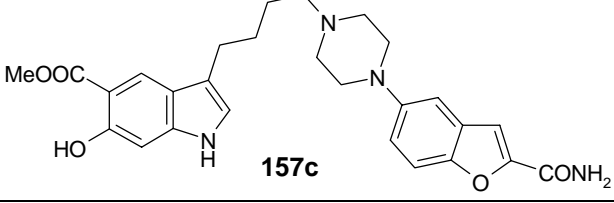
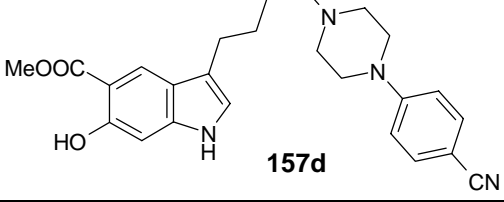
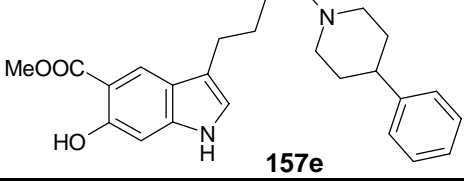
Wegen der Schwerlöslichkeit des Piperazins **32** musste für dessen *N*-Alkylierung auf Variante A zurückgegriffen werden, **124** und **156** konnten nach Variante B umgesetzt werden. Die Ergebnisse der *N*-Alkylierungen sind in Tabelle 4.6 zusammengefasst.

Bei der Reaktion der freien 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäure **148** konnte **157a** lediglich in 17% Ausbeute über präparative HPLC an RP-Kieselgel aus einem komplexen Reaktionsgemisch als Trifluoracetat gewonnen werden.

Einem der Nebenprodukte konnte massenspektroskopisch (HPLC-MS) die Struktur des decarboxylierten **157a** zugeordnet werden. Die Verbindung konnte jedoch nicht sauber isoliert werden.

Die Struktur von **157a** selbst konnte über 2D-NMR-Spektroskopie und MS aufgeklärt werden.

Bei der Kristallisation von Vilazodone (**27**) für die Charakterisierung über Kristallstrukturanalyse fiel auf, dass Verbindungen mit 3-(4-Piperazinyl)-butylindol-Gerüst mit verschiedenen Kristallmodifikationen als Konglomerat auftreten können. Dies kann durch die unterschiedliche Salzbildung des Piperazins und die hochvariable Anordnung des Gerüsts durch die flexible Butylkette erklärt werden. Bei der EA müssen zur Charakterisierung von Verbindungen wie **157a** deshalb auch variable Mengen an Lösemittelmolekülen und Salzbildner berücksichtigt werden.

Indol	N-Heterocyclus	Reaktions-variante	Produkt	Ausbeute
148	32	A	 <b>157a</b>	17%
149	32	A	 <b>157b</b>	65%
151	32	A	 <b>157c</b>	27%
151	124	B	 <b>157d</b>	60%
151	156	B	 <b>157e</b>	77%

**Tabelle 4.6:** Ergebnisse der *N*-Alkylierung durch **148**, **149** und **151** an ausgewählten Heterocyclen.

Wesentlich besser verlief die *N*-Alkylierung des 6-Methoxy-methylcarboxylats **149**. Die Aufreinigung ist mit Flash-Chromatographie an Kieselgel möglich und lieferte **157b** mit 65% Ausbeute.

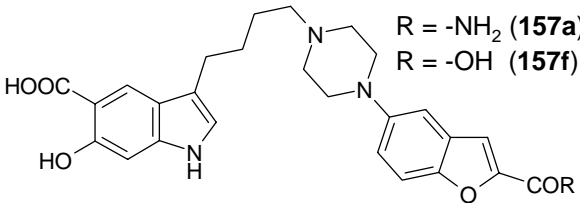
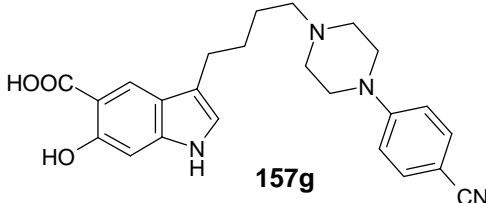
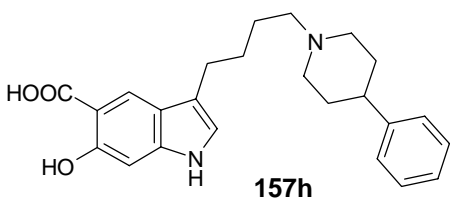
Diese Verbindung könnte ein interessantes *Prodrug* darstellen, die polaren Funktionalitäten sind an der sonst eher lipophilen Struktur, für eine bessere Resorption geschützt.<sup>[106, 113]</sup>

Das 6-Hydroxy-methylcarboxylat **151** konnte mit **32** nach Variante A umgesetzt werden. Nach Flash-Chromatographie erhielt man **157c** mit einer Ausbeute von 27%. Nach ca. 6h ist kein Reaktionsfortschritt mehr zu erkennen obwohl beide Edukte noch vorhanden sind, bei längerer Reaktionsdauer kam es zu Nebenproduktbildung. Die Ausbeute an isoliertem **157c** liegt aber in der Größenordnung der in Kapitel 4.3.3 beschriebenen *N*-Alkylierungen mit 3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxyindol-5-carbonitril **118**.

Das besser lösliche Piperazin **124** konnte nach Variante B in MeCN mit **151** alkyliert werden und lieferte **157d** mit 60% Ausbeute nach Flash-Chromatographie. Das wesentlich besser lösliche Piperidin **156** konnte mit einer Ausbeute von 77% zum Alkylierungsprodukt **157e** umgesetzt werden. Die Strukturen der, in Tabelle 4.6 gezeigten Verbindungen **157b-e** sind über NMR-Spektroskopie (HMBC u. HSQC) und MS aufgeklärt, auch der Vergleich mit den Spektren der in Kap. 4.3.3 beschriebenen Verbindungen, war hilfreich.

Die Methylcarboxylate **157c-e** sollten zur Darstellung der entsprechenden freien 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren mit 1N NaOH in Dioxan alkalisch hydrolysiert werden. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 4.7 zusammengefasst.

Bei der Esterspaltung von **157c** bei RT wurde unvollständiger Umsatz in zwei Produkte beobachtet. Es entsteht nicht nur das gewünschte Produkt **157a** (Tabelle 4.4), zusätzlich kann massenspektroskopisch die Hydrolyse der Carboxamideinheit des Benzofurans zur Carbonsäure **157f** festgestellt werden.

Edukt	Produkt	Ausbeute
<b>157c</b>	 $R = -NH_2$ ( <b>157a</b> ) $R = -OH$ ( <b>157f</b> )	Gemisch 1.5:1
<b>157d</b>	 <b>157g</b>	33%
<b>157e</b>	 <b>157h</b>	33%

**Tabelle 4.7:** Ergebnisse der Methylcarboxylatverseifung mit 1N NaOH in Dioxan bei RT.

Die Verbindungen **157a** und **157f** entstehen in einem Verhältnis von 1.5:1 (HPLC) und sind wegen ihrer stark polaren Eigenschaften über Chromatographie an Kieselgel nicht eluierbar. Die Trennung über präparative HPLC an RP-Kieselgel in einem TFA gepufferten System schlug ebenfalls fehl.

Bei der alkalischen Hydrolyse des Methylcarboxylats **157d** wurde bei unvollständigem Umsatz als einziges Produkt die freie 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäure **157g** als TFA-Salz mit nur 33% nach präparativer HPLC isoliert. Die Esterspaltung des 6-Hydroxy-methylcarboxylat **157e** verlief analog und lieferte ebenfalls 33% an **157h** als TFA-Salz.

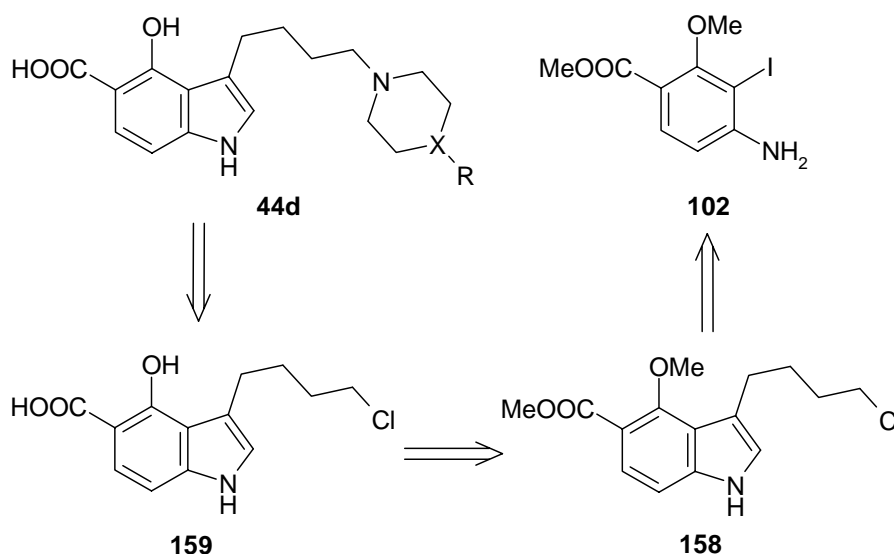
Die Strukturen von **157g** und **157h** sind durch NMR-Spektroskopie und MS aufgeklärt, für die EA mussten variable Mengen an TFA und Wasser berücksichtigt werden

Können die angestrebten Verbindungen **27b** (Kap. 4.4.2), **157a**, **157g** und **157h** aufgrund ihres stark polaren Verhaltens nur über präparative HPLC mit einem TFA-Puffer an RP-Kieselgel isoliert werden, resultieren sehr schwache Ausbeuten. Es kann auf die Zersetzung der Verbindungen bei der Aufreinigung geschlossen werden, da mehrere Verunreinigungen über HPLC detektiert wurden, welche im Reaktionsgemisch vorher noch nicht zu beobachten waren. Eine Isolierung und Charakterisierung dieser Verunreinigungen war nicht möglich.



## 4.6 Synthese von 4-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44d**

Die Synthese der isomeren 4-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44d** kann anhand des Retrosyntheschemas 4.53 über die Schlüsselverbindungen **158** und **159** auf das in Kapitel 4.2.1 beschriebene *o*-Iodanilin **102** zurückgeführt werden.

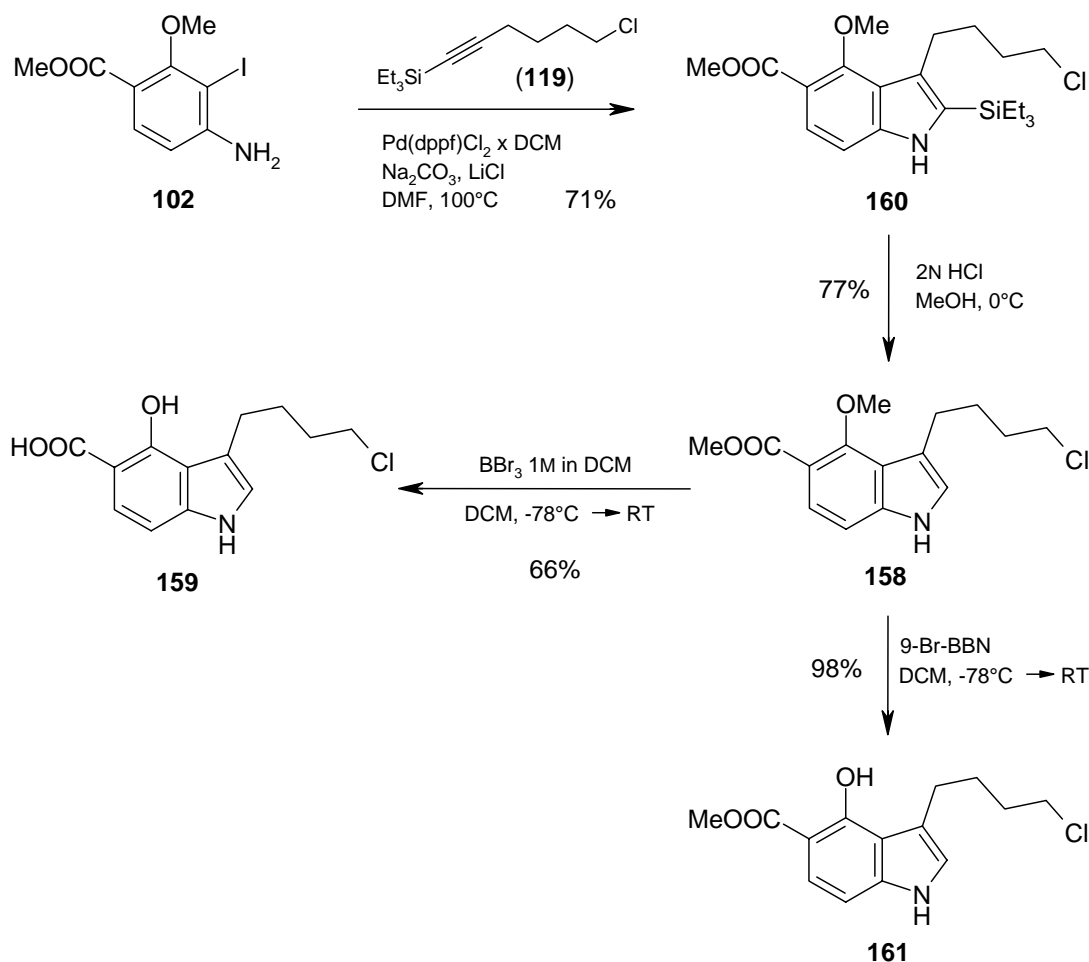


Schema 4.53: Retrosynthese der 4-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren **44d**.

### 4.6.1 Die Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxy-indol-5-carbonsäure (**159**)

Die Larock-Synthese an **102** verlief mit 71% Ausbeute zum Indol **160**. Die Abspaltung der Silyl-Gruppe lieferte Methyl-3-(4-Chlorbutyl)-4-methoxy-1H-indol-5-carboxylat (**158**, Schema 4.54).

Die Darstellung der geforderten 3-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxy-indol-5-carbonsäure (**159**) gelang durch Zugabe eines Überschusses an 1M BBr<sub>3</sub>-Lsg. in DCM bei -78°C und Rühren über Nacht bis RT mit einer Ausbeute von 66%. Für die Verbindungen **158**, **159** und **160** konnte die Konstitution über NMR, MS und EA aufgeklärt werden.



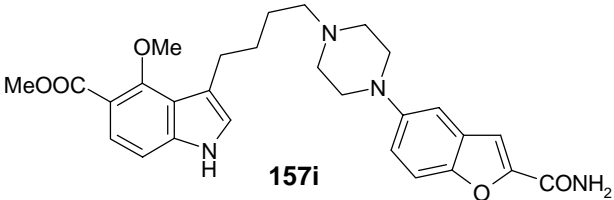
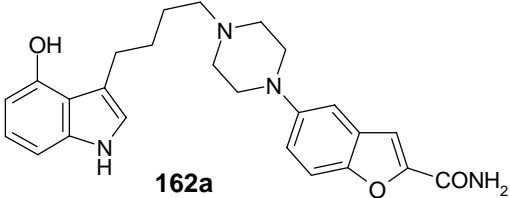
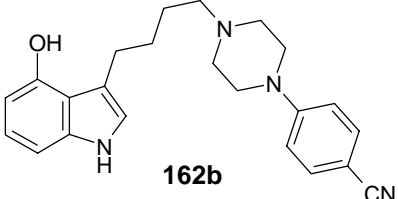
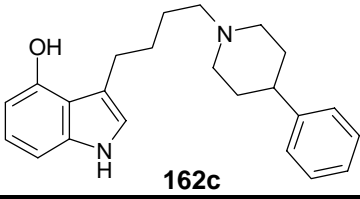
**Schema 4.54:** Die Darstellung der 4-Hydroxy-indole **158**, **159** und **161** über Larock-Synthese.

Bei äquimolarer Verwendung einer 1M 9-Br-BBN-Lsg. in DCM wurde selektiv der Methylether von **158** gespalten, ohne den Methylester anzugreifen.<sup>[114]</sup> Das bisher unbekannte Methyl-4-hydroxy-indol-5-carboxylat **161** konnte mit einer Ausbeute von 98% isoliert werden (Schema 4.54). Die selektive Methyletherspaltung zu **161** wurde durch 2D-NMR-Spektroskopie (HMBC u. HSQC) aufgeklärt. Deutlich ist Korrelation des Singulets der Methyl-Protonen bei 3.9 ppm mit dem Carboxyl-Kohlenstoff bei 171 ppm zu sehen. Vervollständigt wird der Strukturbeweis durch MS und EA.

Der Baustein **159** ist die erste Verbindung der Klasse der 4-Hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäuren und konnte mit einer Gesamtausbeute von 22% über sechs Stufen aus PAS (**38**) dargestellt werden.

### 4.6.2 Die N-Alkylierung ausgewählter N-Heterocyclen mit 3,4,5-funktionalisierten Indolen

Mit den aufgebauten 3,4,5-funktionalisierten Indolbausteinen **158**, **159** und **161** (Kap. 4.6.1) sollte nun analog Kapitel 4.5.3 eine N-Alkylierung an den Piperazinen **32** und **124** sowie dem Piperidin **156** in NMP nach Variante A durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.8 dargestellt.

Indol	N-Heterocyclus	Reaktionsvariante	Produkt	Ausbeute
<b>158</b>	<b>32</b>	A	 <b>157i</b>	60%
<b>159</b>	<b>32</b>	A	 <b>162a</b>	26%
<b>161</b>	<b>124</b>	A	 <b>162b</b>	36%
<b>161</b>	<b>156</b>	A	 <b>162c</b>	33%

**Tabelle 4.8:** Ergebnisse der N-Alkylierung durch die Indole **158**, **159** und **161** an Stickstoffbasen in NMP mit DIPEA bei 100°C.

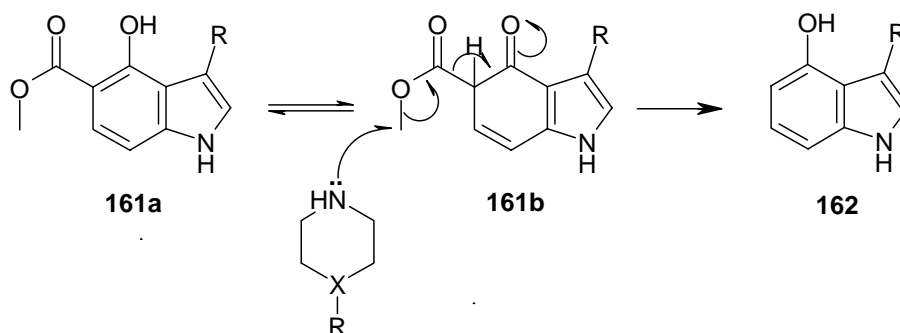
Die Reaktion von **32** mit dem Methyl-methoxy-indolcarboxylat **158** lieferte das Alkylierungsprodukt **157i** mit einer Ausbeute von 60% nach Aufreinigung über Flash-Chromatographie.

Bei der Reaktion der 4-Hydroxyindol-carbonsäure **159** beobachtete man bei der wässrigen Aufarbeitung eine starke Gasentwicklung.

Nach HPLC-MS und Aufreinigung über präparative HPLC konnte nur das Decarboxylierungsprodukt **162a** als TFA-Salz mit einer Ausbeute von 26% gewonnen werden.

Auch bei der Reaktion des Methyl-4-hydroxyindol-carboxylats **161** mit dem Piperazin **124** und dem Piperidin **156** kommt es zur Decarboxylierung nach wässriger Aufarbeitung. Die 4-Hydroxyindole **162b** und **162c** konnten mit 36% und 33% Ausbeute nach präparativer HPLC als TFA-Salz isoliert werden. Der Strukturbeweis der Verbindungen **157i** und **162a-c** wurde über NMR, MS und EA geführt. Bei den Strukturen **162a-c** fehlt im  $^{13}\text{C}$ -NMR das um 170 ppm erwartete Signal für das Kohlenstoffatom der Carbonsäure.

Die Decarboxylierung der Methylcarboxylate zu **162b** und **162c**, konnte mit der von Krapcho 1967 an  $\beta$ -Ketoestern entdeckten Decarboxylierung erklärt werden.<sup>[115, 116]</sup> Als erforderliches Nucleophil dienen entweder die Stickstoffbasen **124** und **156** (Schema 4.55). Die *N*-Methylderivate von **124** und **156** konnten massenspektroskopisch nachgewiesen werden.



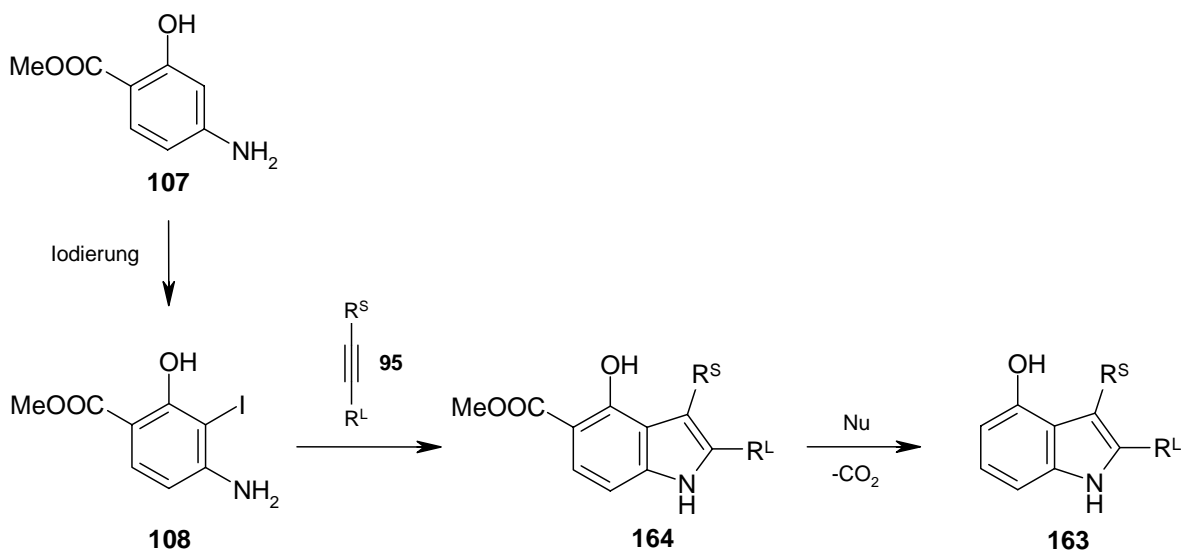
**Schema 4.55:** Mechanismus der Krapcho-Decarboxylierung zu **162b** und **162c**.

Der Indolbaustein **161a** steht mit dem cyclischen  $\beta$ -Ketoester **161b** im Gleichgewicht. Durch Angriff eines Nucleophils an der Methylgruppe des Esters wird die Decarboxylierung unter Rückbildung des aromatischen Systems zum 4-Hydroxyindol **162** eingeleitet.

Der Grund für die moderaten Ausbeuten von **162a-c** liegt zum einen am nicht vollständigen Umsatz bezüglich beider Edukte, zum anderen an, mittels HPLC detektierbaren Nebenreaktionen und Zersetzungen der Edukte. Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die entstehenden Verbindungen empfindlich sind gegenüber der präparativen HPLC mit einem TFA-Puffer an RP-Kieselgel.

#### 4.6.2.1 Methylcarboxylate als dirigierende Schutzgruppe in der Larock-Synthese zu 4-Hydroxyindolen

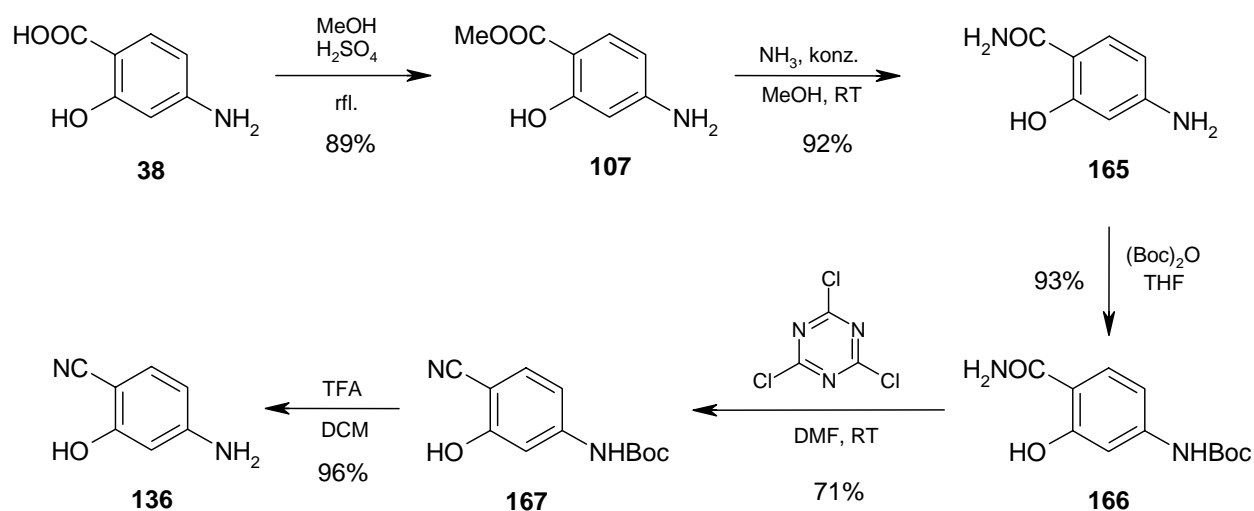
Die beobachtete Decarboxylierung bei Methyl-3-(4-chlorbutyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**161**) eröffnet eine Möglichkeit, gezielt 4-Hydroxy-Indolderivate (**163**) mit Acetylenbausteinen (**95**) über die Larock-Synthese aus Methyl-4-amino-2-hydroxybenzoat (**107**) darzustellen (Schema 4.56). Der Methylester kann als Schutzgruppe für die *para*-Position des Anilins dienen und hat zusätzlich dirigierenden Einfluss auf den Ort der Iodierung im Aromaten. Nach erfolgtem Indolringschluss zu **164** könnte mit einem noch zu optimierenden Nucleophil (Nu) nach Krapcho decarboxyliert werden.



**Schema 4.56:** Mögliche Synthese von 4-Hydroxyindolen über eine dirigierende Schutzgruppe.

## 4.7 Die Umwandlung von PAS (**38**) zum Benzonitril **136**

Da die Ausgangsmaterialien für die 5-Cyanoindole **115** (Kap. 4.3.1) und **134** (Kap. 4.4.1) wesentlich teurer sind als die wohlfeile PAS (**38**), sollte ein Weg gefunden werden, **38** über das Carboxamid **165** zum Benzonitril **136** zu dehydratisieren. Die fünfstufige Reaktionssequenz ist in Schema 4.57 beschrieben.



**Schema 4.57:** Umwandlung von PAS (**38**) zu 4-Amino-2-hydroxybenzonitril (**136**)

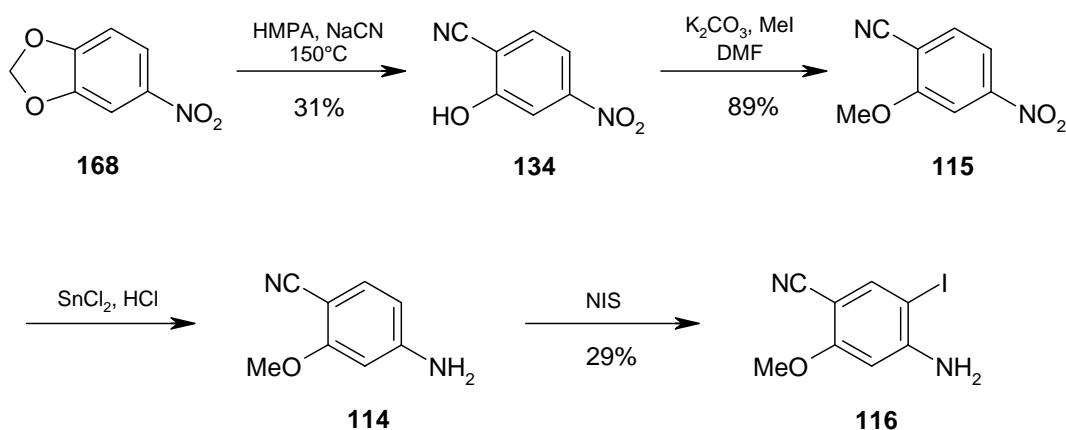
Die schon in Kapitel 4.2.1 beschriebene Reaktion von PAS (**38**) mit konz. Schwefelsäure in MeOH lieferte das Methylbenzoat **107**. Anschließend konnte mit konz. Ammoniak in MeOH das Carboxamid **165** in 92% Ausbeute dargestellt werden. Das selektive Einführen der Boc-Schutzgruppe am anilinischen Stickstoff, in Konkurrenz zum phenolischen Sauerstoff zu **166**, gelang mit 93% Ausbeute nach Chromatographie.

Für die Dehydratisierung von Arylcarboxamiden hat sich Cyanurchlorid bewährt.<sup>[117]</sup> Das Boc-geschützte Benzonitril **167** konnte mit 71% nach chromatographischer Aufreinigung isoliert werden. Die anschließende Entfernung der Schutzgruppe lieferte 4-Amino-2-hydroxy-benzonitril (**136**) mit einer Gesamtausbeute von 52% über fünf Stufen.

Der Umweg über die Boc-Schutzgruppe war nötig, da beim Versuch **165** direkt mit Cyanurchlorid zu **136** umzusetzen eine Vielzahl von unerwünschten Nebenreaktionen abliefen.

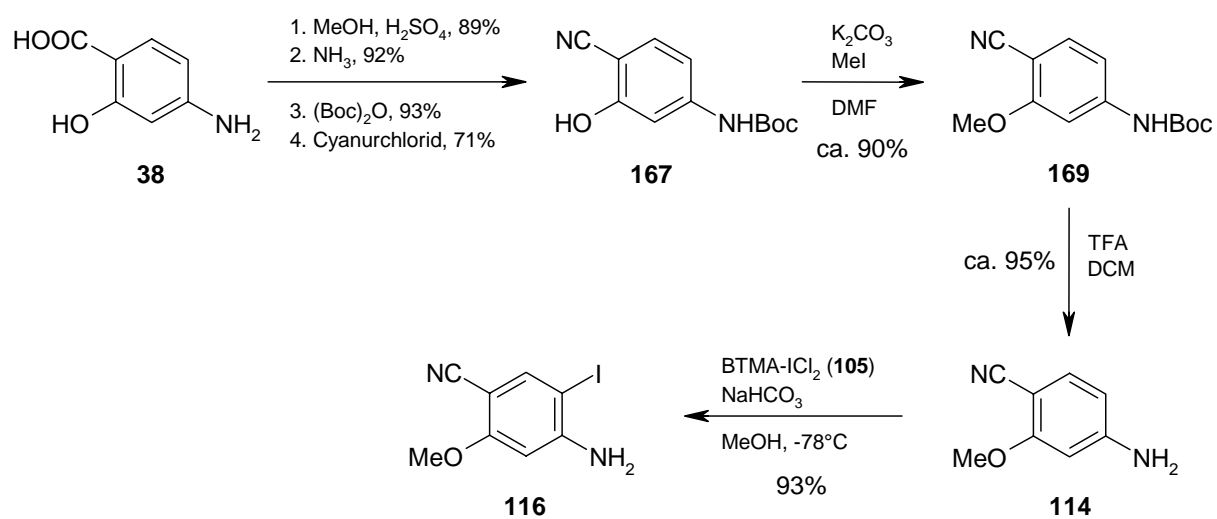
Die Strukturen der Verbindungen **165**, **166** und **167** konnten über NMR und MS belegt werden.

Bezüglich des *O*-Methylderivats von **136** (**114**, Kap. 4.3.1) geht die bisher einzige veröffentlichte Darstellung auf Mackman zurück.<sup>[102]</sup> Ausgehend von 5-Nitrobenzo[1,3]dioxol (**168**) wird **114** während der Synthese zum *o*-Iodanilin **116** synthetisiert (Schema 4.58). Die Synthese ist jedoch unbefriedigend und liefert 4-Amino-5-iod-2-methoxy-benzonitril (**116**) über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von nur 8%.



Schema 4.58: Synthese des *o*-Iodanilins **116** nach Mackman.<sup>[102]</sup>

Legt man die *O*-Methylierung des Nitrobenzonitrils **134** zum Methoxyderivat **115** mit MeI und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugrunde (Schema 4.58), kann mit der in Schema 4.59 gezeigten Synthese aus Schema 4.57, durch *O*-Methylierung des Boc-geschützten Bausteins **167**, die Ausbeute der Aromaten **114** und **116** beträchtlich erhöht werden. Für die Methylierung und die Boc-Entschützung an **169** wurden Ausbeuten von 90% und 95% angenommen.



**Schema 4.59:** Diskutierte Syntheseverbesserung der Methode nach Mackman<sup>[102]</sup> zu den Aromaten **114** und **116** ausgehend von PAS (**38**).

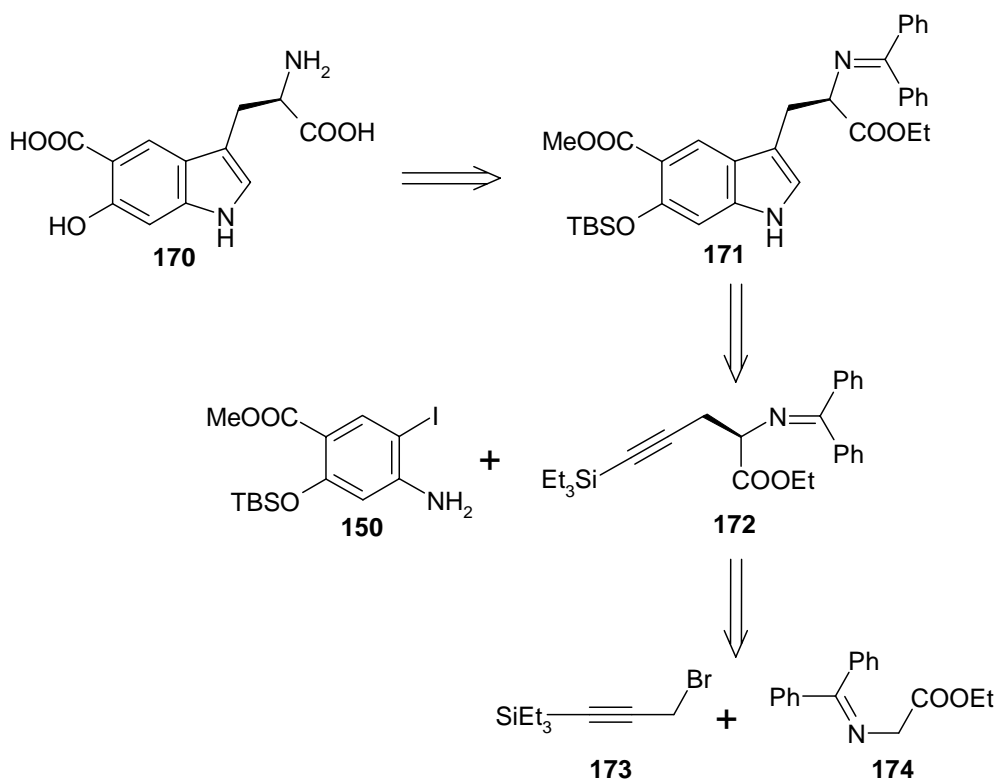


## 4.8 Die Synthese von 6-Hydroxy-tryptophan-5-carbonsäuren

Bei der Recherche nach, für die Larock-Synthese verwendbarer Acetylderivate fielen Glycinderivate auf, welche am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom eine Propinkette tragen.<sup>[118]</sup>

Daraus wurde Anfang 2002 die Idee entwickelt über die Larock-Synthese substituierte Tryptophane enantioselektiv darzustellen. Eine zu Beginn der vorliegenden Arbeit durchgeführte Literaturrecherche, insbesondere über den enantioselektiven de novo Aufbau dieser Aminosäure, bzw. ihrer Derivate mit Hilfe der Larock-Synthese, zeigte lediglich die von Cook beschriebene Möglichkeit über aufwendig zu generierende Schöllkopf-Auxillare auf (Kapitel 4.1.3).<sup>[93]</sup>

(L)-6-Hydroxy-tryptophan-5-carbonsäure (**170**) sollte sich retrosynthetisch nach saurer und alkalischer Hydrolyse aus dem geschützten Baustein **171** darstellen lassen (Schema 4.60).

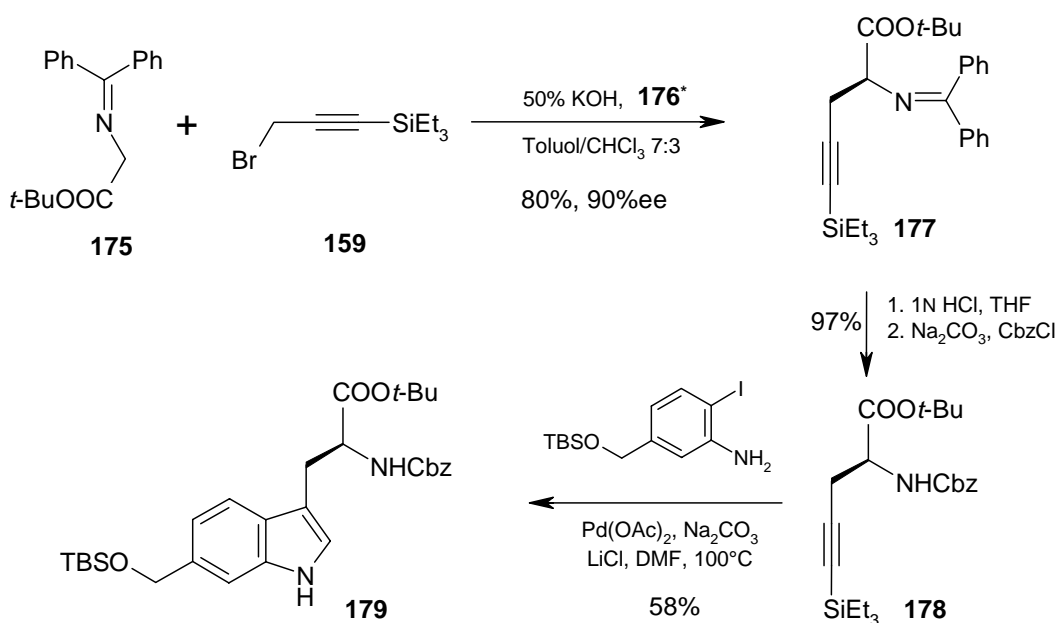


**Schema 4.60:** Retrosynthetische Zerlegung von (L)-5-Carboxy-6-hydroxy-tryptophan **170**.

**171** könnte aus **150** und dem Glycinbaustein **172** zugänglich sein. Für diesen, müsste unter Chinchonidinhalogenid-Katalyse, die enantioselective Alkylierung mit dem kommerziell erhältlichen Acetylderivat **173** am ebenfalls kommerziell erhältlichen Glycinbaustein **174** möglich sein.

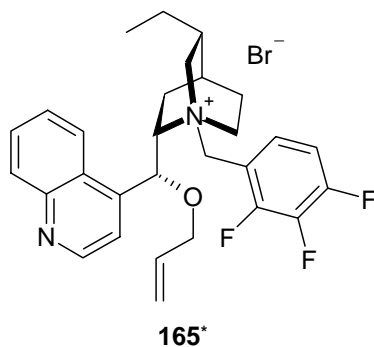
Das Projekt wurde im zeitlichen Ablauf der Promotion auf einen späteren Zeitpunkt verschoben, da zuerst die Vilazodone-Metabolite und die Klassen der Hydroxy-indol-5-carbonsäuren erschlossen werden sollte.

Ende 2003 wurde die hier vorgestellte Syntheseidee von Tryptophanen aus dem Glycinbaustein **175** über enantioselective Alkylierung durch Phasentransferkatalyse mittels einem Chinchonidiniumbromid und anschließender Larock-Indol-Synthese von S.L. Castle veröffentlicht (Schema 4.61).<sup>[119]</sup>



**Schema 4.61:** Enantioselective (L)-Tryptophan-Synthese nach S.L. Castle.<sup>[119]</sup>

Als chiraler Phasentransferkatalysator kam das *N*-(2,3,4-Fluorbenzyl)-Derivat **176\*** zum Einsatz (Abb. 4.6).



**Abbildung 4.6:** Das Chinchonidiniumbromid **176\*** als Phasentransferkatalysator für die enantioselektive Alkylierung des  $\alpha$ -C Atom von **161**.

Da die Methodik der enantioselektiven Tryptophan-Darstellung der Öffentlichkeit zugänglich gemacht war, wurde im Zuge dieser Arbeit auf die Synthese der 6-Hydroxy-tryptophan-5-carbonsäure (**170**) über enantioselektive Glycin-Alkylierung und anschließende Larock-Synthese verzichtet.

#### 4.9 Der Vergleich von Rezeptorbindungen und Löslichkeiten zwischen Vilazodone (**27**), 6-OH-Vilazodone (**27a**) und 6-Oxy-Indol-5-carbonsäuren

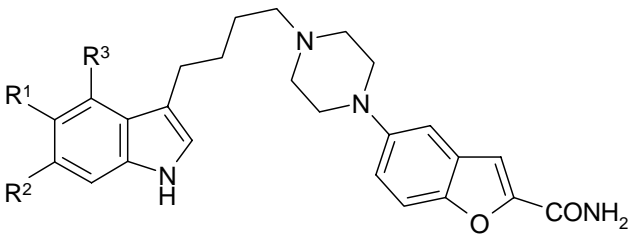
Der Vergleich wichtiger Rezeptorbindungstests und der Löslichkeit von Vilazodone (**27**) mit dem 6-OH-Metaboliten (**27a**) ist in Tabelle 4.9 gezeigt. Zusätzlich ist die Plasmaproteinbindung (PPB) an Humanserum angegeben.

		5-HT <sub>1A</sub> [nM]	SSRI [nM]	D <sub>2</sub> [nM]	PPB [%]	S <sub>EXP</sub> pH 7.4 [µg/ml]
Vilazodone	<b>27</b>	0.19	0.45	666	98.4	0.09
6-OH-Vilazodone	<b>27a</b>	29.4	2.9	220	98.5	1.00

**Tabelle 4.9:** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors, der SERT-Hemmung und des D<sub>2</sub>-Rezeptors sowie der PPB und der Löslichkeit bei pH=7.4 von **27** und **27a**.

Für den 6-OH-Metaboliten **27a** fallen nicht nur die höheren IC<sub>50</sub>-Werte für den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor (Faktor 100!) und die SERT-Hemmung (Faktor 10) auf, auch die reduzierte Selektivität gegenüber dem D<sub>2</sub>-Rezeptors ist problematisch. Der Unterschied der IC<sub>50</sub>-Werte für 5-HT<sub>1A</sub> und D<sub>2</sub> beträgt nur noch eine Zehnerpotenz was zu dopaminergen Effekten und Nebenwirkungen führen kann. Die Plasmaproteinbindung beider Verbindungen ist vergleichbar und pharmakokinetisch unproblematisch.

Was jedoch auffällt, ist die verbesserte Löslichkeit von **27a** gegenüber Vilazodone (**27**). Trotz des wahrscheinlich großen Einflusses der Benzofuran-carboxamid-Einheit des Moleküls auf die Löslichkeit, kann durch Einführen einer Hydroxylgruppe die Löslichkeit um den Faktor 10 gesteigert werden. Dies ist umso überraschender, da der berechnete pK<sub>A</sub>-Wert (p-calc 1.3; CompuDrug) für den 6-OH-Metaboliten **27a** bei 7.73 liegt (Tabelle 4.10) und unter physiologischen Bedingungen (pH = 7.4) noch keine Salzbildung eintreten dürfte.

						
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	log D (pH 7.4)	pK <sub>A</sub>	S <sub>CALC</sub> (pH 7.4) [µg/ml]
<b>27</b>	-CN	-H	-H	3.17	-	0.26
<b>27a</b>	-CN	-OH	-H	2.99	7.73	0.80
<b>27b</b>	-CN	-H	-OH	3.04	-	0.14
<b>27c</b>	-CN	-OMe	-H	2.99	7.73	0.80
<b>27j</b>	-CN	-H	-OMe	3.04	-	0.14
EMD 122229	-COOH	-H	-H	0.78	4.20	71.0
<b>157a</b>	-COOH	-OH	-H	0.36	2.66	546
<b>157b</b>	-COOMe	-OMe	-H	3.33	-	0.09
<b>157c</b>	-COOMe	-OH	-H	4.02	7.91	0.11
<b>157i</b>	-COOMe	-H	-OMe	3.33	-	0.09

**Tabelle 4.10:** Vergleich der berechneten pK<sub>A</sub>-Werte, des log D sowie der Löslichkeit S für ausgewählte, in dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen.

Für die in Tabelle 4.10 angegebenen Verbindungen konnten der pK<sub>A</sub> (p-calc 1.3), das Verteilungsgleichgewicht bei pH = 7.4 (log D), und die Löslichkeit (S) bei pH = 7.4 berechnet werden (WskoWIN 1.40, SRC).

Für die Methoxy-indole **27c** und **27j**, sowie für die Methyl-methoxyindol-carboxylate **157b** und **157i** ergibt sich kein nennenswerter Effekt durch das veränderte Substituentenmuster an der Indol-Seite. In diesen Verbindungen wird die schlechte Löslichkeit hauptsächlich durch das Piperazinyl-benzofuran-carboxamid bestimmt. Für die Hydroxy-Verbindung **157c** ist unter physiologischen Bedingungen keine Salzbildung möglich, es ist auch hier kein Effekt in der Löslichkeit zu beobachten.

Für alle Verbindungen liegt der log D im Bereich von 3 und ist pharmakokinetisch unproblematisch.

Auffällig ist die extrem gesteigerte Löslichkeit der Hydroxy-carbonsäure **157a**. Mit einem berechneten  $pK_A$  von 2.66 zeigt die Verbindung unter physiologischen Bedingungen eine Löslichkeit von über 500  $\mu\text{g/ml}$ . Dies entspricht im Vergleich mit der analogen Carbonsäure EMD122229 einer nochmaligen Steigerung um fast eine Zehnerpotenz. Dieser Effekt wird durch Salzbildung möglich und resultiert in einem niedrigen, jedoch noch positiven  $\log D$ .

Die Bereitstellung weiterer interessanter biologischer Daten für die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen war leider nicht möglich, da sich Merck, Darmstadt Ende 2003 dazu entschloss das Forschungsgebiet ZNS umfassend aufzugeben. Die Möglichkeit die relevanten Rezeptorbindungstests durchzuführen zu können war somit nicht mehr gegeben.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

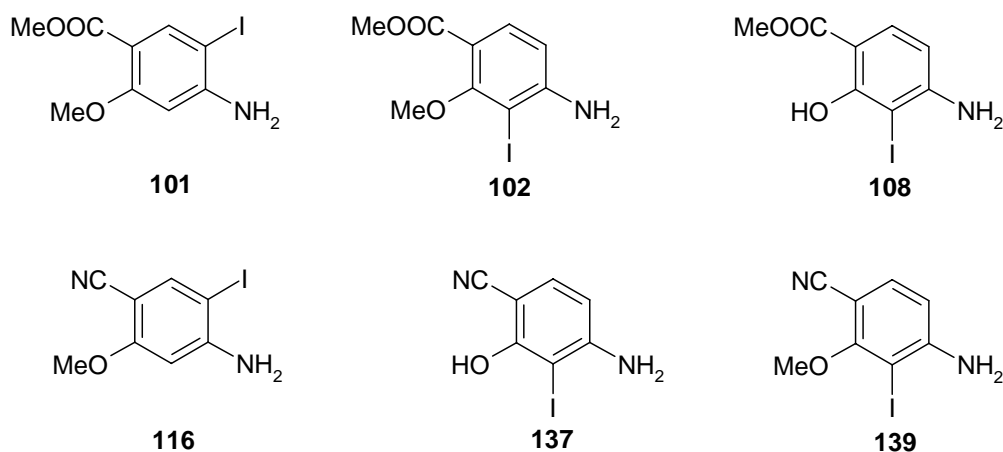
### 5.1 Zusammenfassung

Vilazodone (**27**) ist ein von *Merck KGaA* entwickeltes Antidepressivum mit dualem Wirkmechanismus und befindet sich gegenwärtig in der klinischen Phase IIb. Der 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist ist zusätzlich in der Lage, selektiv das SERT-Protein zu blockieren.

Das Ziel dieser Arbeit war der de novo Aufbau von 3,5,6- und 3,4,5-funktionalisierten Indolderivaten mit speziellem Substitutionsmuster aus wohlfeilen Ausgangsmaterialien. Dabei sollte aus der Klasse der 6-Hydroxyindol-5-carbonitrile der 6-Hydroxy-Metabolit von Vilazodone (**27a**) und aus der Klasse der 4-Hydroxyindol-5-carbonitrile der 4-Hydroxy-Metabolit von Vilazodone (**27b**) zugänglich werden.

Zwei weitere Substitutionsmuster die im Mittelpunkt des Interesse stehen, sind 6-Hydroxyindol-5-carbonsäuren (**44a**) und 4-Hydroxyindol-5-carbonsäuren (**44b**) mit zusätzlicher Funktionalisierung an C-3. Beide Substitutionsmuster sind bisher nur in der 2004 veröffentlichten uneffektiven Erstsynthese des 6-OH-Metaboliten von Vilazodone (**27a**) als Gemisch aufgetreten.

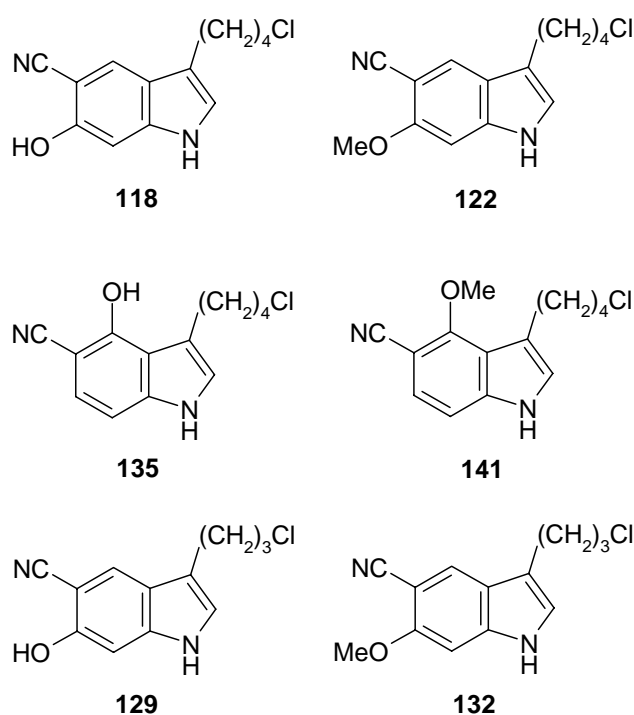
Zur Darstellung der vier genannten Substitutionsmuster wurde die Indolsynthese nach Larock gewählt. Im Zuge dieser Arbeiten ist es gelungen, eine selektive Iodierung bei tiefer Temperatur mit BTMA-ICl<sub>2</sub> (**105**) an aktivierten Anilinen zu etablieren und die bisher unbekannten, vierfach unterschiedlich substituierte *o*-Iodaniline **101**, **108**, **137** und **139** darzustellen (Schema 5.1). Für die schon literaturbekannten Aromaten **101** und **116** konnte die Ausbeute trotz Synthese aus wohlfeilen Ausgangsmaterialien deutlich erhöht werden.



**Abbildung 5.1:** Synthetisierte vierfach unterschiedlich funktionalisierte o-Iodaniline.

Ausgehend von diesen Aromaten ist es anschließend durch Larock-Synthese möglich die Klasse der 3,5,6- und 3,4,5-funktionalisierten Indolstrukturen mit den geforderten Substitutionsmustern aufzubauen.

In der Klasse der Hydroxyindol-5-carbonitrile konnten folgende, bisher noch nicht bekannte Verbindungen zugänglich gemacht werden (Schema 5.2):



**Abbildung 5.2:** Synthetisierte neuartige Oxy-1*H*-indol-5-carbonitrile.



An C-3 sind diese Indole mit einer  $\omega$ -Chlor-Alkylkette substituiert um sie anschließend über eine *N*-Alkylierung mit pharmakophoren Heterocyclen erweitern zu können.

Aus 3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxyindol-5-carbonitril (**118**) ist die wichtige Synthese des 6-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodone (**27a**, Schema 5.3) in einer Gesamtausbeute von 39% über sechs Stufen gelungen (Kap. 4.3.2, Schema 4.35). Diese Verbindung war bisher nur durch eine unwirtschaftliche Synthese über zehn Stufen mit 0.8% Ausbeute zugänglich (Kap. 2.3.3.1).

Aus 3-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxyindol-5-carbonitril (**135**) war die Darstellung einer ausreichenden Menge des 4-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodon (**27b**, Schema 5.3) möglich um wertvolle analytische Daten zu erhalten (Kap. 4.4.2, Schema 4.43). Nun könnten erste biologische Tests bezüglich Rezeptorbindungen durchgeführt werden.

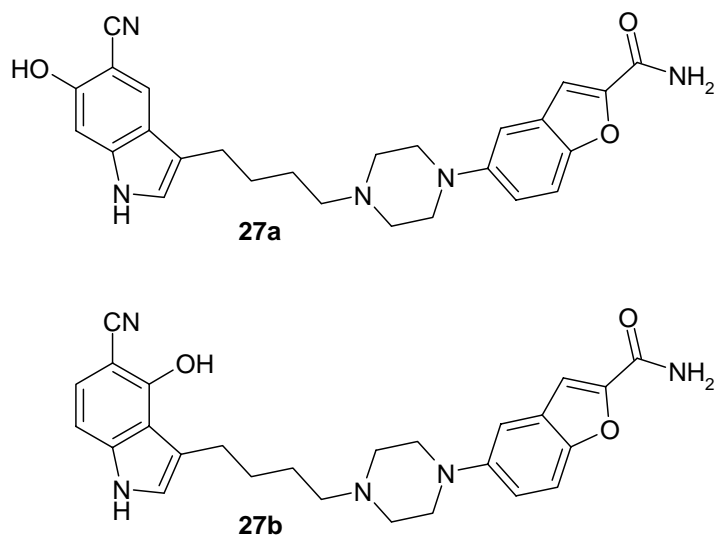
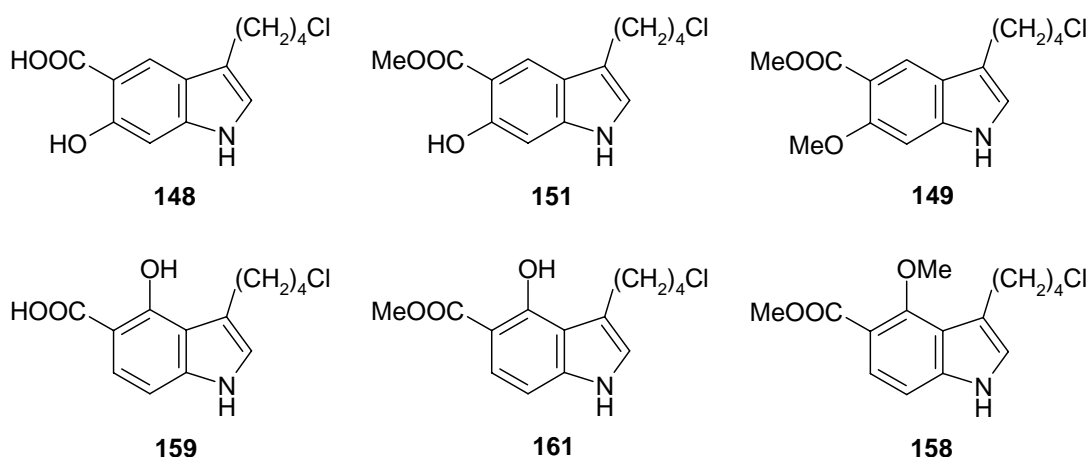


Abbildung 5.3: 6-OH-Vilazodone (**27a**) und 4-OH-Vilazodone (**27b**).

Die Indole **118** und **129** (Schema 5.2) wurden durch *N*-Alkylierung erfolgreich mit einer Reihe pharmakologisch interessanter Piperazine erweitert (**27d-i**, **133a-f**). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4.2 (Kap. 4.3.3.1) und 4.4 (Kap. 4.3.3.2) zusammengefasst.

Die Indole **122** und **141** konnten erfolgreich zur Synthese des 6-Methoxy- und 4-Methoxy-Vilazodone (**27c** und **27j**) eingesetzt werden (Kap. 4.3.2 u. 4.4.3).

Aus den in Schema 5.1 gezeigten Methylbenzoaten ist es gelungen die folgenden, bisher unbekannten *O*-funktionalisierten 1*H*-indol-5-carboxylate ohne Substitution an C-2 zu synthetisieren (Schema 5.4):



**Abbildung 5.4:** Synthetisierte neuartige Oxy-1*H*-indol-5-carboxylate.

Die Verbindungen **148**, **149** und **151** (Schema 5.4, obere Reihe) konnten erfolgreich zur *N*-Alkylierung von ausgewählten *N*-Heterocyclen eingesetzt werden (**157a-i**); die Ergebnisse sind in den Tabellen 4.6 und 4.7 zusammengefasst (Kap. 4.5.3).

Bei den freien 4-Hydroxyindolen **159** und **161** wurde hingegen die Decarboxylierung an C-5 der Indole unter den basischen Alkylierungsbedingungen nach Krapcho beobachtet (Tabelle 4.8).<sup>[116]</sup> Die 5-Carboxyfunktion der Indolstruktur könnte die Eigenschaften einer dirigierenden Schutzgruppe zugeschrieben werden um 4-Hydroxyindolderivate über Larock-Synthese zugänglich zu machen (Kap. 4.6.2.1).

Die literaturbekannte Indolsynthese nach Larock ist hauptsächlich an stabil substituierten Anilinen beschrieben. Meist handelt es sich dabei um Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Methoxy- sowie Cl- und F-Substituenten. Häufig wird hierbei auch ein geschütztes Anilin in die Larock-Synthese eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, hochfunktionalisierte, aktivierte und am Stickstoff ungeschützte Aniline in der Larock-Synthese zu neuartigen, dreifach funktionalisierten Indolstrukturen umzusetzen. Dabei konnte die Klasse der 5-Cyano-6-hydroxy- und 5-Cyano-4-hydroxy-1*H*-indole mit zusätzlicher Funktionalisierung an C-3 (**43a** u. **43b**) sowie die Klasse der 5-Carboxy-6-hydroxy- und 5-Carboxy-4-hydroxy-1*H*-indole (**44a** u. **44b**) erschlossen werden.

Die in dieser Arbeit beschriebene Iodierung und die anschließende Larock-Sequenz mit substituierten Silylacetylenen wird von Merck KGaA in der Abteilung MED CHEM gegenwärtig zum Aufbau von neuartigen Heterocyclen verwendet.

### 5.2 Ausblick

Die in den Tabellen 4.2, 4.4, 4.6 und 4.7 beschriebenen *N*-Alkylierungen zeigen schwankende Ausbeuten, welche häufig nicht befriedigen können. Dabei fällt besonders die Isolierung des 4-Hydroxy-Metaboliten von Vilazodone (**27b**) mit nur 4% Ausbeute auf.

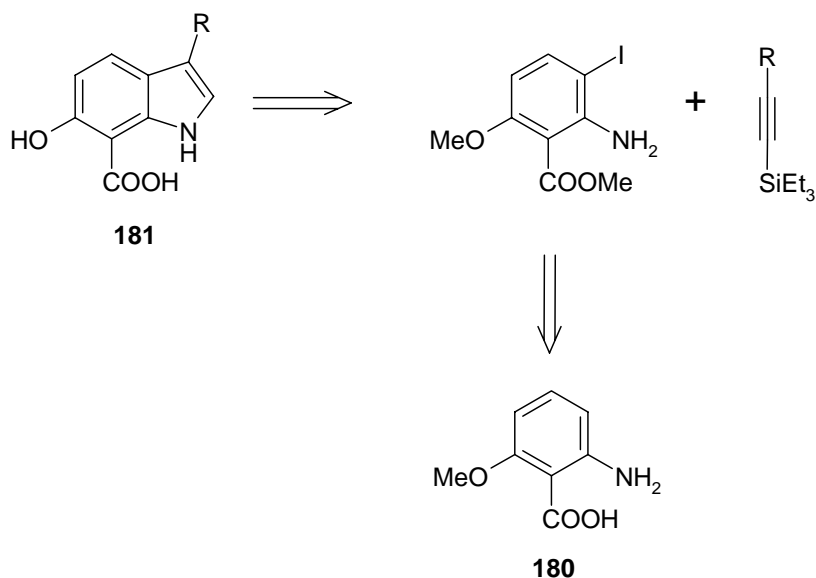
Der von der Alkylkette eingestellte Abstand spielt für die angestrebten Rezeptorbindungen dieser Strukturen eine wesentliche Rolle.

Es wäre deshalb wichtig die *N*-Alkylierung weiter zu optimieren oder eine andere Verknüpfungsart zu 3-(*N*-4-Butyl)-indolen zu beschreiten. Dabei könnte die Klärung des Einfluss des 4-Hydroxy-Substituenten am Indol entscheidend sein.

Bei der Aufreinigung über präparative HPLC wird die teilweise Zersetzung der generierten Hydroxy-3-(butylpiperazinyl)-indol-5-carbonsäuren vermutet. Die Optimierung der Aufreinigung dieser Verbindungen könnte die isolierte Ausbeute beträchtlich erhöhen. Da es sich um zwitterionische Verbindungen handelt, könnte die Ionenaustauschchromatographie ein Ansatzpunkt sein.

Es ist literaturbekannt, dass die Larock-Synthese mit an Polymerharz gebundenen *o*-Iodanilinen gelungen ist.<sup>[97]</sup> Die in dieser Arbeit dargestellten Vorläufer (Schema 5.1) für die Indolsynthese stellen Verbindungen dar, welche über ihre Sauerstoffunktionalitäten an Polymerharz gebunden werden könnten. Damit wäre es möglich schnell und effektiv Substanzbibliotheken dieser Verbindungsklassen zu generieren.

Durch die Iodierung der kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-methoxybenzoesäure (**180**) könnte die bisher völlig unbekannte Klasse der 7-Carboxy-6-hydroxyindole (**181**) über Larock-Synthese erschlossen werden (Schema 5.5).



**Schema 5.1:** Synthese von 7-Carboxy-6-hydroxyindolderivate (**181**) aus **180**.

Ende 2003 wurde von Castle die enantioselektive Darstellung von Tryptophanderivaten mittels Larock-Indol-Synthese veröffentlicht.<sup>[119]</sup> Die in der vorliegenden Arbeit generierten *o*-Iodaniline (Schema 5.1) können Edukte für die Synthese der bisher unbekannten Tryptophane mit 5-Cyano-6-hydroxy- und 5-Cyano-4-hydroxy-Substitution sowie 5-Carboxy-6-hydroxy- und 5-Carboxy-4-hydroxy-Substitution sein.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Die analytischen Daten wurden mit Hilfe der nachfolgend benannten Geräte bestimmt. Zusätzlich sind Methoden und die Herkunft der Reagenzien beschrieben.

Alle experimentellen Tätigkeiten dieser Arbeit wurden bei Merck KGaA, Darmstadt in der Abteilung MED CHEM DA3 durchgeführt.

Die Kernresonanz-Spektroskopien, die Massenspektroskopien sowie die Elementaranalysen wurden in die Abteilung Zentrale Dienste – Analytik (ZDA) im Hause Merck in Auftrag gegeben.

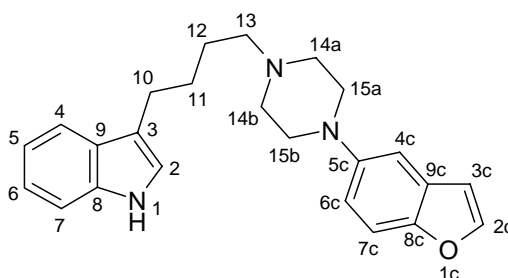
Für die **Kernresonanz-Spektroskopie** (NMR) wurden Geräte der Firma Bruker verwendet: DPX250, AMX300 und DRX500. Die Chemische Verschiebung ( $\delta$ ) ist in ppm angegeben und bezieht sich in  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren auf den internen Standard TMS. In  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wird auf das Signal des verwendeten Lösemittels kalibriert:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.00$  ppm) und DMSO ( $\delta = 39.43$  ppm). In den Auswertungen sind die Feinstrukturen der Signale mit s für Singulett, d für Duplett, t für Triplett, q für Quartett, dd für Doppelduplett, tt für Doppeltriplett und m für Multiplett bezeichnet. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz [Hz] angegeben.

Vicinale H-Atome in Piperazinen werden mit Index ax für axial und eq für equatorial unterschieden. Chemisch gleiche Protonen werden mit a und b unterschieden.

Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgt mit Hilfe der DEPT und 2D-Spektren (HMBC und HSQC). Die Messfrequenz und das Lösemittel sind den chemischen Verschiebungen in Klammern vorangestellt, die Aufnahme der Spektren erfolgte ausschließlich bei 303K.

Zur Auswertung der 1D-Spektren wurde die Software MestReC und zur Auswertung der 2D-Spektren die Software XWin-NMR der Firma Bruker benutzt.

Für die Zuordnung der chemischen Verschiebung erfolgte die Nummerierung der Verbindungen wie folgt:



Die zusätzlichen funktionellen Gruppen des Gerüsts sind in der Liste der chemischen Verschiebungen als solche erkennbar. Der dem Piperazin direkt benachbarte Heterocyclus wird nach IUPAC nummeriert, die Nummern tragen zur Unterscheidung zu den Indolpositionen den Präfix "c".

Die **Massenspektroskopie** (MS) wurde an Geräten der Firma Thermofinnigan (LC-Q) und Waters (Autospec) durchgeführt. Je nach Substanzeigenschaften wurde mit Elektronenstoßionisierung (EI) oder mit Chemischer Ionisierung (Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI) ionisiert. Angegeben wird der Quotient aus Ionenmasse und Ionenladung ( $m/z$ ). Die Peakintensität bezogen auf 100% und die Fragmentierung sind in Klammer nachgestellt. Dabei bezieht sich die Abkürzung M auf den Quotienten für die gesuchte Verbindung.

**Elementaranalysen** (EA) sind an einem C,H,N,S-Analyseautomaten der Firma Elementaranalyse-Systeme, Hanau durchgeführt. Zur O-Bestimmung kam der Analyseautomat RO478 der Firma Leco zum Einsatz. Die Halogenbestimmungen wurden mit einem Mettler DL25 Titrationsautomat durchgeführt. Iod-Bestimmungen erfolgten nasschemisch (iodometrisch).

**Schmelzpunkte** sind mit der Schmelzpunktapparatur SGV-500 der Firma HWS, Mainz bestimmt und sind korrigiert.

Bei der **Dünnschichtchromatographie** wurden Kieselgelfertigplatten der Firma Merck KGaA (F60 UV<sub>254</sub>, 5x20 cm) verwendet. Die Chromatographie wurde mit Kammersättigung durchgeführt. Die Auswertung erfolgte im UV-Licht bei 254 nm und 366 nm. Als Ansprühreagenzien kamen Kaliumpermanganatlösung, Schlittler's Reagenz, Bromkresolgrün und Vanillin/Phosphorsäure zur Anwendung. Zur Entwicklung wurde ein Heißluftgebläse verwendet.

Die **analytische Hochleistungsflüssigchromatographie** (HPLC) wird an Geräten der Firma Merck-Hitachi (LaChrom Serie 7000) durchgeführt. Die Trennung erfolgte an einer Chromolith Performance RP-8 Säule der Firma Merck KGaA (Best.nr. 1.02129.0001) mit einem Gradienten aus H<sub>2</sub>O/MeCN dem 0.1% TFA zugefügt sind. Der Fluss beträgt 3 ml/min.

Zeit [min]	H <sub>2</sub> O [%]	MeCN [%]
0.0	95	5
4.4	25	75
4.5	0	100
7.0	0	100

Die Detektion erfolgt über Dioden-Array und liefert bei Bedarf zusätzlich ein UV-Spektrum. Die Angabe der Retentionszeiten (R<sub>T</sub>) erfolgt in [min].

Die **präparative Hochleistungsflüssigchromatographie** (präp. HPLC) wird an Geräten der Firma Knauer (Serie 2000) durchgeführt. Die Trennung erfolgt an einer Prepbar LiChrosorp RP-8 Säule (50 x 250 mm) der Firma Merck KGaA. Der verwendete Gradient aus H<sub>2</sub>O/MeCN (0.3% TFA) wird dem Trennproblem angepasst. Der Fluss beträgt zwischen 40 und 80 ml/min. Die Optimierung wird zuvor an einer analytischen Hibar LiChrosorp RP-8 Säule (Best.nr. 1.50318.0001) vorgenommen. Die Detektion erfolgt bei einer zuvor festgelegten Wellenlänge im UV-Bereich.



Die **Flash-Säulenchromatographie** wurde an einem Flash-Master der Firma Separtis durchgeführt. Die feste Phase bestand aus LiChroprep Si 60 (25-40  $\mu\text{m}$ ) der Firma Merck KGaA (Best.nr. 1.09390.1000). Der Gradient und der Fluss wurden dem Trennproblem und der Substanzmenge angepasst.

Für größere Substanzmengen wurde die Chromatographie an einer Schwerkraftsäule durchgeführt. Dabei wurde Kieselgel 60 (63-200  $\mu\text{m}$ ) der Firma Merck KGaA (Best.nr. 1.07734.1000) verwendet.

Die Durchführung der **HPLC-MS** erfolgte an Geräten der Firma Agilent Technologies (Serie 1100). Aufgetrennt wurde mit einer Chromolith Speed ROD RP-18e Säule (Best.nr. 1.51450.0001) mit einem Gradienten aus  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (0.1% Methansäure). Detektiert wurde parallel über einen UV-Detektor, über Lichtstreuung sowie über die Ionenrate. Ionisiert wurde über Elektrospray-Ionisation (ESI).

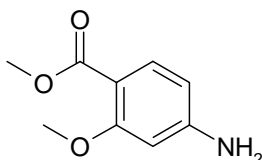
**Edukte** und **Reagenzien** wurden von verschiedenen Anbietern (Acros, Sigma-Aldrich, Fluka, ABCR und Merck KGaA) bezogen und direkt eingesetzt. Wenn nicht anders angegeben handelt es sich bei den verwendeten Lösemitteln um die Qualität z.A. der Firma Merck KGaA. **Wasserfreie Lösemittel** wurden ebenfalls von Merck bezogen, getrocknetes DMF lieferte Fluka. Bei dem verwendeten Wasser handelt es sich um vollentsalztes (VE) Qualität der Hausleitung.

Versuche unter **inerten Arbeitsbedingungen** wurden an einer ausgeheizten Glasapparatur durchgeführt. Nach der Evakuierung mit Hausvakuum wird mit Inertgas (Argonballon oder Stickstoff-Hausleitung) belüftet.

**Tiefe Temperaturen** wurden mit einem Eis-Methanol-Bad oder mit einem Trockeneis-Aceton Bad erreicht. Die Temperaturmessung erfolgte mit dem Thermometer PT1000 der Firma Ebro.

## 6.2 Herstellung der Ausgangsmaterialien

### 6.2.1 Synthese von Methyl-4-Amino-2-methoxybenzoat (**103**)



8.00 g 4-Amino-2-hydroxy-benzoesäure (**38**, 52 mmol) werden in 200 ml Aceton gelöst und unter Rühren bei Eisbadkühlung 7.4 g zerstoßene KOH-Plättchen (123 mmol, 2.3 Äq) zugegeben. Danach wird 1h bei RT gerührt. Unter Eisbadkühlung werden 11.7 ml Dimethylsulfat (123 mmol, 2.3 Äq) zugetropft und 3h bei RT gerührt. Die HPLC-MS zeigt vollständigen Umsatz mit unpolarer Verunreinigung.

Das Reaktionsgut wurde i.Vak. eingengt, der Rückstand zwischen 250 ml halbkonz. NaHCO<sub>3</sub> Lösung und 250 ml EE verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

Die Aufreinigung erfolgt über Chromatographie an Kieselgel mit DCM (Gradient bis 5% MeOH). Es werden 7.20 g (76.6%) **103** als farblose Kristalle erhalten {MOH001/048}.

**R<sub>T</sub>**: 2.43

**Fp**: 154-156°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 3.65 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.88 (bs, -NH<sub>2</sub>), 6.13 (dd, 5-H), 6.20 (d, 3-H), 7.49 (d, 6-H) ppm.

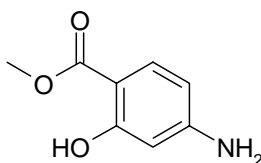
$J_{3,5}$  = 2.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.4 Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 50.56 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 54.98 ( $-\text{OCH}_3$ ), 96.32 (C-3), 105.33 (C-1 u. C-3), 133.31 (C-6), 154.44 (C-4), 161.15 (C-2), 165.29 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:** ( $m/z$ ) = 182 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b>	<b><math>\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3</math></b>	(181.19)	C	H	N	O
	berechnet		59.7	6.1	7.7	26.5
	gefunden		59.6	6.3	7.5	26.6

### 6.2.2 Synthese von Methyl-4-amino-2-hydroxybenzoat (**107**)



35.0 g 4-Amino-2-hydroxy-benzoesäure (**38**, 228.5 mmol) werden in 500 ml trockenem Methanol gelöst und unter Rühren bei RT vorsichtig 62 ml konz. Schwefelsäure (1.14 mol, 5 Äq) zudosiert. Anschließend wird für 20h am Rückfluss erhitzt. Nach DC-Kontrolle wird abgekühlt und auf 500g Eis gegeben. Mit ca. 300 ml 10%ige NaOH wird pH 7 erreicht. Mit  $\text{NaHCO}_3$  wird die Fällung alkalisch gestellt, 1h nachgerührt und abgesaugt. Gewaschen wird mit Wasser, getrocknet über Nacht bei 50°C i.Vak. Es werden 33.5 g (87.7%) **107** als farblose Kristalle erhalten {MOH001/343}.

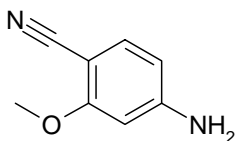
**R<sub>F</sub>**: 0.65 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 2.80

**Fp**: 121.9-123.2°C

**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.30 (s,  $-\text{NH}_2$ ), 3.79 (s,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.00 (d, 3-H), 6.12 (dd, 5-H), 7.44 (d, 6-H), 10.75 (s,  $-\text{OH}$ ) ppm.

$J_{3,5}$  = 2.1 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.7 Hz.

6.2.3 Synthese von 4-Amino-2-methoxybenzonitril (**114**)

25.0 g 2-Methoxy-4-nitro-benzonitril (**115**, 140.3 mmol) werden in 250 ml THF gelöst und 2.50 g Pt-C-5% ebenfalls in THF angeschlämmt zugegeben. Anschließend wird in eine mit Stickstoff vorgespülte Schüttelapparatur überführt und mit einem Überdruck von ca. 0.2 bar gegen Stickstoff mit 9.43 l Wasserstoff (420.9 mmol, 3 Äq bzgl. H<sub>2</sub>) bei RT für 17.5 h durchströmt. Dabei nimmt die Reaktionslösung 8.64 l Wasserstoff auf. Nach DC Probe wird vom Katalysator abgesaugt und mit THF nachgewaschen. Die erhaltene Lösung wird i.Vak. eingeeengt und der erhaltene Rückstand aus MTBE mit PE kristallisiert. Es werden 19.4 g (93.3%) **114** als leicht gelbe Kristalle erhalten {MOH001/318}.

**R<sub>F</sub>**: 0.4 (DCM/MeOH 95:5)

**R<sub>T</sub>**: 2.43

**Fp**: 102.9–104.4°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 3.78 (s, -CH<sub>3</sub>), 6.14 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.20 (dd, 5-H), 6.26 (d, 3-H), 7.24 (d, 6-H) ppm.

$J_{3,5}$  = 1.9 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.4 Hz

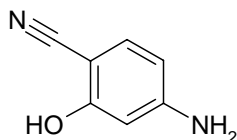
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 54.98 (-OCH<sub>3</sub>), 85.13 (C-1), 95.29 (C-3), 106.02 (C-5), 117.92 (-CN), 133.81 (C-6), 154.48 (C-4), 162.02 (C-2) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 148 (100, M), 119 (20, M+1 -OCH<sub>3</sub>), 105 (25, M+3 -NH<sub>2</sub> -CN).

**EA**: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (148.17)

	C	H	N
berechnet	64.9	5.4	18.9
gefunden	64.8	5.6	19.2

### 6.2.4 Synthese von 4-Amino-2-hydroxybenzonitril (**136**)



16.0 g 2-Hydroxy-4-nitro-benzonitril (**134**, 97.49 mmol) werden in 320 ml THF gelöst und 4.00 g Pd-C-5% (trocken) ebenfalls in THF angeschlämmt zugegeben. Anschließend wird in eine mit Stickstoff vorgespülte Schüttelapparatur überführt und mit einem Druck von 2.0 bar gegen Stickstoff mit 6.57 l Wasserstoff (292.8 mmol, 3 Äq bzgl. H<sub>2</sub>) bei 33°C (Exothermie) für 50 min. durchströmt. Nach DC-Probe kann vom Katalysator abgesaugt werden. Nachgewaschen wird mit THF. Die erhaltene Lösung wird i.Vak. auf 50 ml eingeeengt und mit 20 ml Ether verdünnt. Diese Lösung tropft man in 400 ml PE. Die entstandenen Kristalle werden in Eiswasser eingekühlt und abgesaugt. Gewaschen wird mit Ether/PE.

Es werden 11.7 g (89.3%) des Amins **136** als leicht gelbe Kristalle erhalten {MOH001/387}.

In einem Folgeansatz erhält man **136** nach Einengen der THF Lösung aus der Hydrierung ein gelbes Pulver in quantitativer Ausbeute mit einer HPLC-Reinheit von 100%. {MOH001/412}.

**R<sub>F</sub>**: 0.71 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 1.63

**Fp**: 191.3 (Zersetzung)

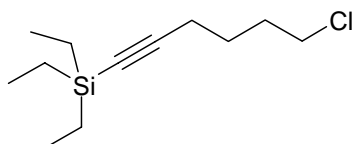
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 5.95 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.05 (dd, 5-H), 6.09 (d, 3-H), 7.11 (d, 6-H), 10.4 (bs, -OH) ppm. *J*<sub>3,5</sub> = 2.0 Hz, *J*<sub>5,6</sub> = 8.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 84.74 (C-1), 98.87 (C-3), 106.21 (C-5), 118.78 (-CN), 133.60 (C-6), 154.27 (C-4), 161.23 (C-2) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 134 (100, M), 106 (25, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 79 (50, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>+1).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O</b> (134.14)	C	H	N
	berechnet	62.7	4.5	20.9
	gefunden	62.6	4.8	21.2

### 6.2.5 Synthese von 6-Chlor-1-(triethylsilyl)-hex-1-in (119)



In einer stickstoffgespülten Apparatur werden 50.0 g 6-Chlor-hex-1-in (**121**, 420 mmol) in 600 ml THF SeccoSolv<sup>®</sup> vorgelegt und unter Rühren bei -15°C 275 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyl-lithium (1.6 M, 440 mmol, 1.05 Äq) in n-Hexan zugetropft. Nach einer Rührzeit von 30 min. bei 0°C werden 68.0 g Triethylchlorsilan (451 mmol, 1.07 Äq) zugetropft und anschließend über Nacht bei RT nachgerührt. Nach der DC Probe wird vom Lithiumchlorid filtriert und i.Vak. auf 300 ml eingengt. Nach Extraktion gegen 300 ml Wasser wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

Die Aufreinigung von 106 g gelben Öls über Vakuumdestillation ergeben 94.3 g (97.2%) **119** als klares, farbloses Öl {MOH355/191}.

**R<sub>F</sub>**: 0.65 (CH)

**Bp**: 96°C bei 3.5 mbar

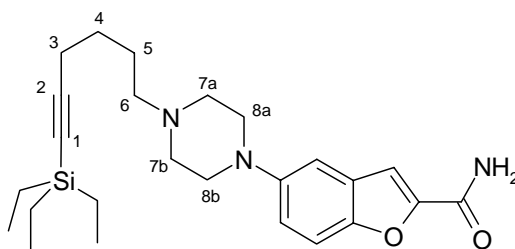
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.57 (q, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (t, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.68 (tt, 4-H<sub>2</sub>), 1.91 (tt, 5-H<sub>2</sub>), 2.29 (t, 3-H<sub>2</sub>), 3.57 (t, 6-H<sub>2</sub>) ppm.  
 $J_{3,4} = 7.1$  Hz,  $J_{4,5} = 6.6$  Hz,  $J_{5,6} = 6.4$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 4.49 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.41 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.09 (C-3), 25.80 (C-4), 31.42 (C-5), 44.45 (C-6), 82.27 (C-2), 107.46 (C-1) ppm.

**ESI-MS:** ( $m/z$ ) = 231 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>ClSi</b> (230.86)	C	H	Cl
	berechnet	61.6	9.9	15.1
	gefunden	62.1	10.2	15.4

### 6.2.6 Synthese von 5-{4-[6-(Triethylsilyl)hex-5-ynyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamid (**146**)



1.00 g 6-Chlor-1-(triethylsilyl)-hex-1-in (**119**, 4.3 mmol) werden im Reaktionsglas in 6 ml NMP gelöst und 1.10 g 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 4.4 mmol) sowie 720 mg DIPEA (5.5 mmol, 1.2 Äq) zugegeben. Anschließend wird 1.5 h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach HPLC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Aufreinigung der Rohausbeute erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE) und liefert 1.55 g (81.4%) **146** als beige Kristalle {MOH001/272}.

**R<sub>F</sub>**: 0.15 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.95

**Fp**: 160.2-161.1°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, TFA-Austausch):  $\delta$  = 0.56 (q, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.97 (t, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.57 (tt, 5-H<sub>2</sub>), 1.74-1.90 (m, 4-H<sub>2</sub>), 2.34 (t, 3-H<sub>2</sub>), 3.05 (t, 8a-H<sub>ax</sub>, 8b-H<sub>ax</sub>) 3.14-3.30 (m, 6-H<sub>2</sub>, 7a-H<sub>ax</sub>, 7b-H<sub>ax</sub>), 3.60 (bd, 7a-H<sub>eq</sub> u. 7b-H<sub>eq</sub>, 11.3 Hz), 3.80 (bd, 8a-H<sub>eq</sub> u. 8b-H<sub>eq</sub>), 7.24 (dd, 6c-H), 7.29 (d, 4c-H), 7.45 (d, 3c-H, 0.8 Hz), 7.55 (d, 7c-H), ppm.  $J_{3,4}$  = 7.3 Hz,  $J_{4c,6c}$  = 2.4 Hz,  $J_{6c,7c}$  = 9.0 Hz,  $J_{8ax/8eq}$  = 12.3 Hz.

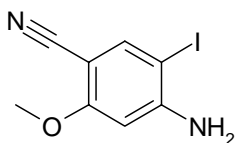
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.92 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.22 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.85 (C-3), 25.04 (C-4), 25.96 (C-5), 49.67 (C-6), 80.97 (C-2), 107.37 (C-4c), 109.03 (C-1), 109.48 (C-3c), 111.62 (C-6c), 117.68 (C-7c), 127.58 (C-9c), 148.17 (C-5c), 148.94 (C-8c), 149.41 (C-2c), 154.73 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS:** ( $m/z$ ) = 440 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si</b> (439.27)	C	H	N
	berechnet	67.8	8.5	9.5
	gefunden	67.6	8.6	8.6

## 6.3 Herstellung von 3-Alkyl-6-hydroxy-indol-5-carbonitrilen

### 6.3.1 Synthese von 4-Amino-5-iod-2-methoxybenzonitril (**116**)



13.4 g 4-Amino-2-methoxybenzonitril (**114**, 90.4 mmol) werden in 600 ml MeOH gelöst und 23.0 g NaHCO<sub>3</sub> (273.7 mmol, 3 Äq) zugegeben. Danach wird das Reaktionsgut im Stickstoffstrom auf -78°C abgekühlt und 32.0 g Benzyl-trimethylammonium-dichloriodat (**105**, 91.9 mmol) innerhalb 2h in kleinen Portionen zugegeben. Über Nacht (15h) rührt die Reaktion bis RT erreicht ist. Nach DC-Probe wird i.Vak. auf ca. 250 ml eingengt und mit ca. 80 ml Eiswasser die entstandene Fällung vervollständigt. Zusätzlich wird mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung entfärbt. Anschließend kann abgesaugt und mit VE-Wasser/MeOH 1:1 gewaschen werden.

Nach Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 50°C können 23.0 g (92.7%) **116** als beigefarbene Kristalle erhalten werden {MOH001/329}.



**R<sub>F</sub>**: 0.5 (DCM/MeOH 95:5)**R<sub>T</sub>**: 3.41**Fp**: 177.0-177.7°C

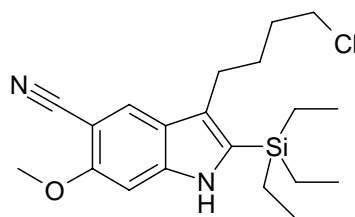
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 3.79 (s, -CH<sub>3</sub>), 6.21 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.46 (s, 3-H), 7.78 (s, 6-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 55.60(-OCH<sub>3</sub>), 70.61 (C-5), 88.88 (C-1), 95.65 (C-3), 116.51 (-CN), 142.50 (C-6), 154.07 (C-4), 161.92 (C-2) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 274 (100, M), 231 (18, M+1 -NH<sub>2</sub> -CN), 147 (10, M+1 -I).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O</b> (274.06)	C	H	I	N
	berechnet	35.1	2.6	46.3	10.2
	gefunden	35.2	2.8	45.7	10.3

### 6.3.2 Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-6-methoxy-2-triethylsilyl-1H-indol-5-carbonitril (**120**)



10.0 g 4-Amino-5-iod-2-methoxybenzonitril (**116**, 36.5 mmol), 10.9 g 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**119**, 47.2 mmol, 1.3 Äq), 1.59 g Lithiumchlorid (37.5 mmol) und 7.70 g Natriumcarbonat (72.6 mmol, 2 Äq) werden in 100 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 1.2 g Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM eingetragen und für 5 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Die DC zeigt vollständigen Umsatz mit Nebenprodukten. Nach Abkühlen wird auf ca. 50 ml i.Vak. eingengt und mit 250 ml VE-Wasser versetzt.

Anschließend wird 3x mit 100 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeengt.

18 g Rohausbeute werden über Chromatographie an Kieselgel (400 g) mit DCM (Gradient bis 2% MeOH) aufgereinigt. Es werden 11.1 g (80.4%) Indol als farbloses Harz erhalten. Die Kristallisation aus MTBE/PE liefert **120** als farbloses Pulver {MOH001/207, 215, 225, 244, 370}.

**R<sub>F</sub>**: 0.6 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 5.56

**Fp**: 133.0–134.3°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO): δ = 0.77 – 1.00 (m, -Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>-H<sub>15</sub>), 1.66 (tt, 11-H<sub>2</sub>), 1.79 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 2.73 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.89 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7.00 (s, 7-H), 7.92 (s, 4-H), 10.69 (s, -NH<sub>2</sub>) ppm.

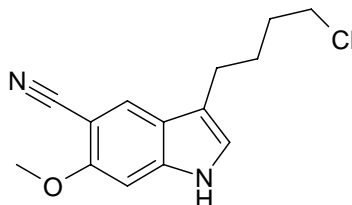
$J_{10,11} = 7.7$  Hz,  $J_{11,12} = 7.0$  Hz,  $J_{12,13} = 6.4$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO): 3.01 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.14 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.46 (C-10), 28.99 (C-11), 32.10 (C-12), 45.11 (C-13), 55.71 (-OCH<sub>3</sub>), 92.28 (C-5), 93.53 (C-7), 118.22 (-CN), 122.39 (C-3), 124.95 (C-9), 125.57 (C-2), 131.59 (C-4), 141.75 (C-8), 156.08 (C-6) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 376 (100, M), 299 (50, M -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>OSi</b> ( 377.01)	C	H	N
	berechnet	63.2	7.7	7.4
	gefunden	63.8	8.3	7.2

### 6.3.3 Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**122**)



11.0 g 3-(4-Chlor-butyl)-6-methoxy-2-triethylsilyl-1*H*-indol-5-carbonitril (**120**, 29.18 mmol) werden in 200 ml MeOH gelöst und unter Eisbadkühlung 73.0 ml Salzsäure (2N, 146.0 mmol, 5 Äq) zudosiert. Das Reaktionsgut rührte 18h wobei RT erreicht wurde. Die DC und HPLC zeigen vollständigen Umsatz. Anschließend wurde i.Vak. auf ca. 100 ml eingeeengt, eingekühlt und die entstandene Fällung abgesaugt. Mit reichlich VE-Wasser wird neutral gewaschen und scharf abgesaugt. Durch Gefriertrocknung werden 7.30 g (94.8%) desilylierte Verbindung **122** als leicht rosafarbene Kristalle erhalten {MOH001/208, 216, 226, 245, 371}.

**R<sub>F</sub>**: 0.25 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 4.35

**Fp**: 151.7-153.1°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, *d*6-DMSO, 300K): 1.65 – 1.86 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.90 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7.02 (s, 7-H), 7.17 (d, 2-H), 7.93 (s, 4-H), 11.11 (bs, NH) ppm.

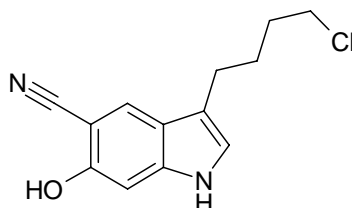
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, *d*6-DMSO): 23.39 (C-10), 26.96 (C-11), 31.79 (C-12), 45.16 (C-13), 55.84 (-OCH<sub>3</sub>), 92.25 (C-5), 93.97 (C-7), 115.24 (C-3), 118.28 (-CN), 121.37 (C-9), 123.31 (C-2), 124.88 (C-4), 139.31 (C-8), 156.00 (C-6) ppm.

**EI-MS**: (*m/z*) = 262 (100, M), 185 (50, M - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

**EI-MS**: (hochaufgelöst, *m/z*) = 262.0873 (gesucht: 262.0872).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O</b> (262.74)	C	H	N
	berechnet	64.0	5.7	10.6
	gefunden	63.7	5.7	10.3

#### 6.3.4 Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**)



1.20 g 3-(4-Chlor-butyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**122**, 4.57 mmol) werden in 20 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf -15°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 9.0 ml einer Lösung von Bortribromid in DCM (1M, 9.0 mmol, 2 Äq) zu und rührt anschließend 20h bei RT. Nach DC-Probe wird auf 100 ml Eis-Wasser geschüttet und mit 2x 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt. Die erhaltene Rohausbeute kann über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt werden.

935 mg (82.4%) der demethylierten Verbindung **118** werden als leicht gelbe Kristalle erhalten {MOH001/410, 209, 217, 228, 246}.

**R<sub>F</sub>**: 0.53 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.89

**Fp**: 172.6°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, *d*6-DMSO, 300K): 1.72 – 1.83 (m, 11-H<sub>2</sub> + 12-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.61 (t, 13-H<sub>2</sub>), 6.98-7.02 (m, 7-H), 7.58 (s, 2-H), 7.58 (s, -OH), 7.78 (s, 4-H), 9.08 (bs, NH) ppm.

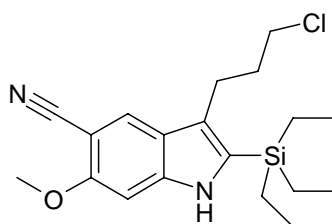
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $d_6$ -DMSO): 24.56 (C-10), 28.00 (C-11), 33.04 (C-12), 45.98 (C-13), 93.40 (C-5), 98.09 (C-7), 116.91 (C-3), 118.78 (C-5), 122.86 (C-9), 123.85 (C-2), 125.49 (C-4), 140.73 (C-8), 154.91 (C-6) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 248 (100, M), 171 (50, M -  $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$ ).

**EI-MS:** (hochaufgelöst,  $m/z$ ) = 248.0717 (gesucht: 248.0716).

<b>EA:</b>	<b><math>\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}</math></b> (248.71)	C	H	N
	berechnet	62.8	5.3	11.3
	gefunden	62.7	5.4	11.4

### 6.3.5 Synthese von 3-(4-Chlorpropyl)-6-methoxy-2-triethylsilyl-1H-indol-5-carbonitril (**131**)



8.00 g 4-Amino-5-iod-2-methoxy-benzonitril (**116**, 29.2 mmol), 9.00 g 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**130**, 40.3 mmol, 1.3 Äq), 1.30 g Lithiumchlorid (30.7 mmol) und 9.50 g Natriumcarbonat (89.6 mmol, 3 Äq) werden in 100 ml trockenem DMF vorgelegt.

Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 600 mg  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \times \text{DCM}$  eingetragen und für 6 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Das DC zeigt vollständigen Umsatz mit Nebenprodukten.

Nach Abkühlen wird mit 500 ml VE-Wasser versetzt. Anschließend wird 3x mit 100 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

11 g Rohausbeute werden über Chromatographie an Kieselgel (300 g) mit DCM (Gradient bis 2% MeOH) aufgereinigt. Es werden 5.80 g (54.7%) Indol als farbloses Harz erhalten. Die Kristallisation aus MTBE/PE liefert **131** als fast farbloses Pulver {MOH001/244}.

**R<sub>F</sub>**: 0.7 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 5.49

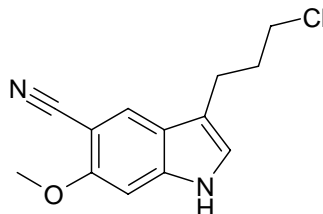
**Fp**: 108.9–110.1°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 0.82 – 0.98 (m, -Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 1.99 (tt, 11-H<sub>2</sub>), 2.86 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.72 (t, 12-H<sub>2</sub>), 3.90 (s, -CH<sub>3</sub>), 7.02 (s, 7-H), 7.96 (s, 4-H), 10.72 (s, -NH<sub>2</sub>) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.9 Hz,  $J_{11,12}$  = 6.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO): 2.95 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.10 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.63 (C-10), 34.54 (C-11), 45.23 (C-12), 55.70 (-OCH<sub>3</sub>), 92.42 (C-5), 93.59 (C-7), 118.12 (-CN), 122.33 (C-9), 124.38 (C-4), 124.82 (C-2), 131.89 (C-3), 141.80 (C-8), 156.13 (C-6) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 362 (100, M), 305 (30, M -CN -OCH<sub>3</sub>), 299 (40, -C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>OSi</b> (362.98)	C	H	N
	berechnet	62.4	7.4	7.7
	gefunden	62.5	7.6	7.5

**6.3.6     Synthese von 3-(4-Chlorpropyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**132**)**

5.30 g 3-(3-Chlor-propyl)-6-methoxy-2-triethylsilyl-1*H*-indol-5-carbonitril (**131**, 14.60 mmol) werden in 100 ml MeOH gelöst und unter Eisbadkühlung 40.0 ml Salzsäure (2N, 80.0 mmol, 5.5 Äq) zudosiert. Das Reaktionsgut rührte 18h wobei RT erreicht wurde. DC und HPLC zeigen vollständigen Umsatz. Anschließend wurde i.Vak. auf ca. 100 ml eingeeengt, eingekühlt und die entstandene Fällung abgesaugt. Mit reichlich VE-Wasser wird neutral gewaschen und scharf abgesaugt. Durch Trocknung an der Luft werden 2.94 g (81.7%) desilylierte Verbindung **132** als leicht gelbe Kristalle erhalten {MOH001/245}.

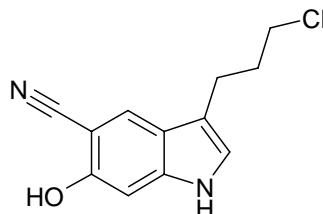
**R<sub>T</sub>**: 4.00

**Fp**: 138.4-139.3°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K): 2.05 (tt, 11-H<sub>2</sub>), 2.79 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.64 (t, 12-H<sub>2</sub>), 3.88 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7.01 (s, 7-H), 7.18 (d, 2-H), 7.93 (s, 4-H), 11.14 (bs, -NH) ppm.  $J_{10,11} = 7.6$  Hz,  $J_{11,12} = 6.5$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 21.46 (C-10), 32.62 (C-11), 44.93 (C-12), 55.87 (-OCH<sub>3</sub>), 92.37 (C-5), 94.03 (C-7), 114.05 (C-3), 118.22 (-CN), 121.27 (C-9), 123.61 (C-2), 124.82 (C-4), 139.34 (C-8), 156.05 (C-6) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 248 (30, M), 185 (100, -C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>Cl); **C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O** (248.71)

**6.3.7     Synthese von 3-(4-Chlorpropyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (129)**

2.00 g 3-(3-Chlor-propyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**132**, 8.04 mmol) werden in 30 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf –78°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 24.0 ml einer Lösung von Bortribromid in DCM (1M, 24.0 mmol, 3 Äq) zu und rührt anschließend 20h wobei RT erreicht wird. Nach DC Probe und HPLC-MS wird auf 300 ml Eis-Wasser gegeben und 1h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und über Nacht an der Luft getrocknet. 1.80 g erhaltene Rohausbeute kann über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt werden. 1.40 g (73.7%) des Hydroxyderivat **129** isoliert man als farblose Kristalle {MOH001/249}.

**R<sub>F</sub>**: 0.45 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.63

**Fp**: 193.2 – 194.7°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO, 300K): 2.04 (tt, 11-H<sub>2</sub>), 2.75 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.63 (t, 12-H<sub>2</sub>), 3.88 (s, -OCH<sub>3</sub>), 6.89 (s, 7-H), 7.09 (d, 2-H), 7.78 (s, 4-H), 10.23 (bs, -OH), 10.85 (bs, -NH) ppm.  $J_{10,11} = 7.3$  Hz,  $J_{11,12} = 6.6$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO): 21.49 (C-10), 32.62 (C-11), 44.96 (C-12), 91.78 (C-5), 96.94 (C-7), 113.84 (C-3), 118.75 (-CN), 121.09 (C-9), 123.18 (C-2), 123.98 (C-4), 139.88 (C-8), 154.55 (C-6) ppm.

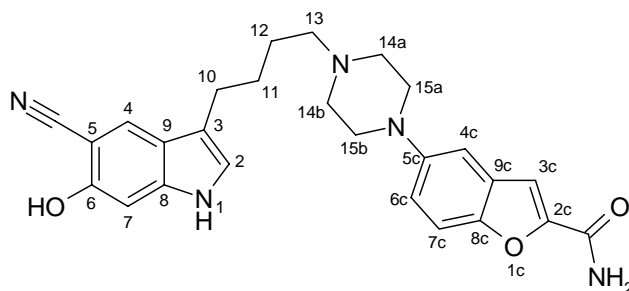
**EI-MS**: (m/z) = 234 (100, M), 171 (25, -C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>Cl).



<b>EA:</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O</b> (234.69)	C	H	N	Cl
	berechnet	61.4	4.7	11.9	15.1
	gefunden	60.4	5.6	11.3	15.0

## 6.4 Herstellung von 6-Hydroxy-vilazodone (27a) und weiterer 3,6-funktionalisierter Indol-5-nitrile

### 6.4.1 Synthese von 5-{4-[4-(5-Cyano-6-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamid (27a)



600 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 2.41 mmol) werden im Reaktionsglas in 4 ml NMP gelöst. Danach werden 740 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 3.0 mmol, 1.2 Äq) und 380 mg DIPEA (3.0 mmol, 1.2 Äq) zugegeben. Anschließend wird 4h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 50 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 1.1g Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 800 mg (72.5%) beige Kristalle erhalten werden {MOH001/411}.

**R<sub>F</sub>**: 0.25 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.67

**Fp**: 126.8°C (Zersetzung)

Zur Darstellung des Mono-Hydrochlorids wird mit Aceton versetzt und mit 1N HCl bis pH = 3-4 angesäuert. Nach 2h Rühren wird in Eis eingekühlt und abgesaugt {MOH001/218}.

**Fp:** 307°C

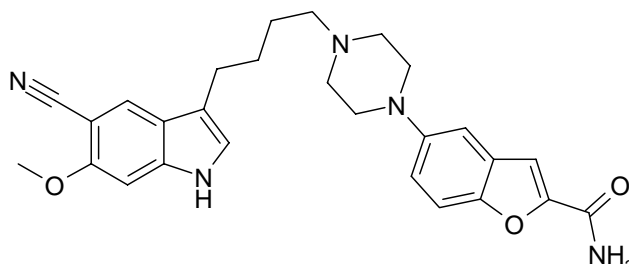
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.66 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 1.75-1.86 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.16 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.56 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 3.74 (bd, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>), 6.95 (s, 4-H), 7.12 (d, 2-H), 7.22 (dd, 6c-H), 7.27 (d, 4c-H), 7.46 (s, 3c-H), 7.53 (d, 7c-H), 7.61 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.81 (s, 7-H), 8.09 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 10.33 (s, -OH), 10.72 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.96 (bs, -NH) ppm.  $J_{4c,6c}$  = 2.2 Hz,  $J_{6c,7c}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.4 Hz,  $J_{15a/15a'}$  = 10.1 Hz,  $J_{15b/15b'}$  = 10.1 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 23.79 (C-12), 26.80 (C-10), 30.64 (C-11), 46.81 (C-15), 50.68 (C-14), 55.19 (C-13), 91.56 (C-5), 96.89 (C-7), 108.44 (C-4c), 109.54 (C-3c), 112.73 (C-6c), 114.64 (C-3), 118.38 (C-7c), 118.88 (-CN), 121.03 (C-9), 123.08 (C-2), 124.06 (C-4), 127.69 (C-9c), 139.88 (C-8), 146.70 (C-5c), 149.50 (C-8c), 149.72 (C-2c), 154.60 (C-6), 159.72 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**EI-MS:** (m/z) = 457 (80, M), 258 (100, M - C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O).

<b>EA:</b> C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> *HCl*H <sub>2</sub> O (512.06)	C	H	Cl	N	O
berechnet	61.0	5.9	6.9	13.6	12.5
gefunden	60.6	6.1	7.0	13.7	12.9

#### 6.4.2 Synthese von 5-{4-[4-(5-Cyano-6-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamid (**27c**)



2.50 g 3-(4-Chlor-butyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**122**, 9.52 mmol) werden im Reaktionsglas in 10 ml NMP gelöst. Danach werden 2.40 g 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 9.79 mmol, 1.1 Äq) und 1.45 g DIPEA (11.22 mmol, 1.2 Äq) zugegeben. Anschließend wird 18h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-und HPLC-Probe (kein vollständiger Umsatz) wird auf 80 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 3.9 g Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 2.56 g (56.9%) **27c** als beige Kristalle erhalten werden {MOH001/375}.

**R<sub>F</sub>**: 0.31 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 3.01

**Fp**: 110.3°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.44-1.72 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.36 (t, 13-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10 (t, 14a-H<sub>2</sub> u. 14b-H<sub>2</sub>), 3.27-3.31 (m, 15a-H<sub>2</sub> u. 15b-H<sub>2</sub>), 3.89 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7.00 (s, 7-H), 7.11 (s, 2-H), 7.17 (dd, 6c-H), 7.23 (d, 4c-H), 7.40 (d, 3c-H), 7.47 (d, 7c-H), 7.55 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.86 (s, 4-H), 7.98 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 11.05 (s, -NH-) ppm.

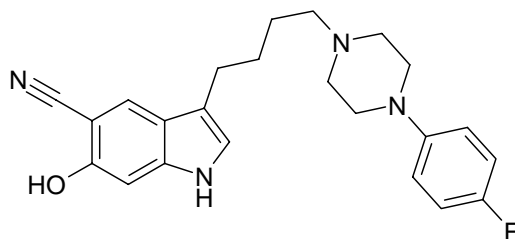
$J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{12,13}$  = 7.0 Hz,  $J_{4c,6c}$  = 2.3 Hz,  $J_{6c,7c}$  = 9.0 Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 24.01 (C-12), 25.93 (C-10), 27.50 (C-11), 49.68 (C-15), 52.74 (C-14), 55.82 (-OCH<sub>3</sub>), 57.39 (C-13), 92.17 (C-5), 93.96 (C-7), 107.36 (C-4c), 109.47 (C-3c), 111.59 (C-7c), 115.67 (C-3), 117.86 (C-6c), 118.19 (-CN), 121.42 (C-9), 123.14 (C-2), 124.80 (C-4), 127.56 (C-9c), 139.26 (C-8), 148.19 (C-5c), 148.92 (C-8c), 149.38 (C-2c), 155.92 (C-6), 159.71 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 471 (90, M), 258 (100, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).

<b>EA:</b> C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (471.55)	C	H	N	O
berechnet	66.2	6.4	14.3	13.1
gefunden	66.8	6.6	13.9	12.9

#### 6.4.3 Synthese von 3-{4-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**27d**)



200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 0.80 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 160 mg 4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl (**123**, 0.88 mmol, 1.1 Äq) und 130 mg DIPEA (1.01 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 155 mg (49.4%) **27d** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 110 mg Hydrochlorid (31.9%) gefällt {MOH001/236}.

**R<sub>F</sub>**: 0.34 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 3.15

**Fp**: 280.5-281.9°C

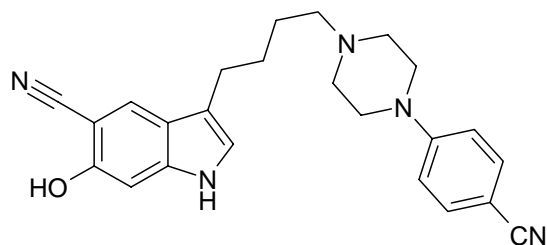
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.58-1.85 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.68 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.02-3.22 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.46-3.78 (m, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>), 6.94 (s, 7-H), 6.97-7.15 (m, 2-H, 2c-H, 3c-H, 5c-H, 6c-H), 7.79 (s, 4-H), 10.27 (s, -OH), 10.59 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.92 (bs, -NH) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 22.77 (C-11), 23.72 (C-10), 26.75 (C-12), 46.00 (C-15), 50.45 (C-14), 55.19 (C-13), 91.56 (C-5), 96.86 (C-7), 114.58 (C-3), 115.17 (C-2c), 115.52 (C-6c), 117.63 (C-3c), 117.75 (C-5c), 118.76 (-CN), 120.99 (C-9), 122.98 (C-2), 123.94 (C-4), 139.82 (C-8), 146.32 (C-1c), 154.51 (C-6), 158.33 (C-4c) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 393 (M+1).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O*HCl*H<sub>2</sub>O</b> (446.96)	C	H	N
	berechnet	61.8	6.3	12.5
	gefunden	62.4	6.9	12.0

#### 6.4.4 Synthese von 3-{4-[4-(4-Cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**27e**)



200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 0.80 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 165 mg *N*-(4-Cyano-phenyl)-piperazin (**124**, 0.88 mmol, 1.1 Äq) und 130 mg DIPEA (1.01 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 140 mg (43.8%) **27e** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 110 mg Hydrochlorid (31.4%) gefällt {MOH001/237}.

**R<sub>F</sub>**: 0.30 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.93

**Fp**: 288.5-290.8°C

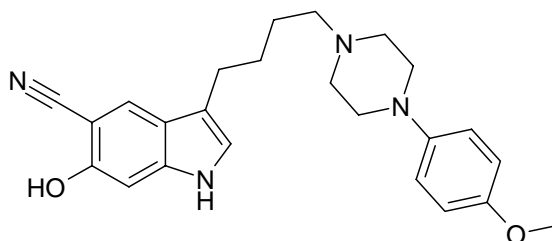
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.58-1.86 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.67 (t, 10-H<sub>2</sub>), 2.98-3.38 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.52 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 4.04 (bd, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>), 6.94 (s, 7-H), 7.10 (d, 2c-H u. 6c-H), 7.11 (d, 2-H, 2.0 Hz), 7.66 (d, 3c-H u. 5c-H), 7.79 (s, 4-H), 10.27 (s, -OH), 10.81 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.91 (bs, -NH) ppm.  $J_{2c,3c}$  u.  $J_{5c,6c}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 22.71 (C-12), 23.71 (C-10), 26.73 (C-11), 43.50 (C-15), 50.03 (C-14), 55.13 (C-13), 91.56 (C-5), 96.85 (C-7), 99.64 (C-4c), 114.58 (C-3), 114.63 (C-2c u. C-6c), 118.76 (-CN<sub>ind</sub>), 119.53 (-CN<sub>oxa</sub>), 120.98 (C-9), 122.98 (C-2), 123.94 (C-4), 133.33 (C-3c u. C-5c), 139.82 (C-8), 151.92 (C-1c), 154.51 (C-6) ppm.

**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 400 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (444.95)	C	H	N
berechnet	64.8	6.3	15.7
gefunden	64.8	6.5	15.2

#### 6.4.5 Synthese von 3-{4-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitril (**27f**)



200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 0.80 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 170 mg 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl (**125**, 0.88 mmol, 1.1 Äq) und 130 mg DIPEA (1.01 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 155 mg (47.9%) **27f** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 130 mg Hydrochlorid (36.7%) gefällt {MOH001/238}.

**R<sub>F</sub>**: 0.25 (EE/MeOH 8:2)**R<sub>T</sub>**: 2.96**Fp**: 277.4-278.2°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.58-1.86 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.68 (t, 10-H<sub>2</sub>), 2.96-3.20 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.50 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.60 (bd, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>), 3.70 (s, -OCH<sub>3</sub>), 6.85 (d, 2c-H u. 6c-H), 6.94 (d, 3c-H u. 5c-H), 6.95 (s, 7-H), 7.11 (d, 2-H, 2.0 Hz), 7.79 (s, 4-H), 10.28 (s, -OH), 10.57 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.92 (bs, -NH) ppm.

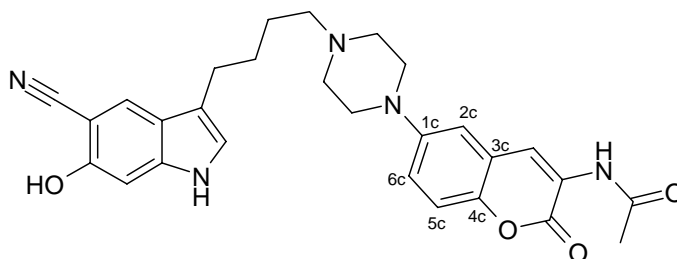
$J_{2c,3c}$  u.  $J_{5c,6c}$  = 9.1 Hz,  $J_{12,13}$  = 7.3 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 22.80 (C-12), 23.86 (C-10), 26.87 (C-11), 46.70 (C-14), 50.79 (C-15), 55.23 (C-13 u. -OCH<sub>3</sub>), 91.69 (C-5), 96.99 (C-7), 114.39 (C-3), 114.71 (C-2c u. C-6c), 117.96 (C-3c u. C-5c), 118.90 (-CN), 121.11 (C-9), 123.11 (C-2), 124.07 (C-4), 139.95 (C-8), 143.82 (C-1c), 153.64 (C-4c), 154.65 (C-6) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 405 (M+1).

<b>EA: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>*HCl</b> (440.96)	C	H	N
berechnet	65.4	6.6	12.7
gefunden	65.3	7.0	11.5

#### 6.4.6 Synthese von *N*-(6-{4-[4-(5-Cyano-6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-acetamid (27g)





200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 0.80 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 250 mg *N*-(2-Oxo-6-piperazin-1-yl-2*H*-chromen-3-yl)-acetamid (**126**, 0.87 mmol, 1.1 Äq) und 130 mg DIPEA (1.01 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt. Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 95 mg (23.8%) **27g** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 54 mg Hydrochlorid (12.5%) gefällt {MOH001/239}.

**R<sub>F</sub>**: 0.25 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.85

**Fp**: 286.7-288.1°C

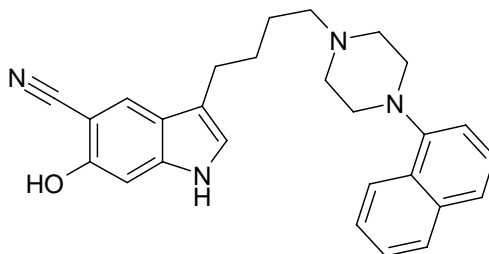
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.58-1.88 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.17 (s, -COCH<sub>3</sub>), 2.68 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.04-3.28 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.54 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>, 11.0 Hz.), 3.83 (bd, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>, 12.2 Hz.), 6.96 (s, 7-H), 7.11 (d, 2-H, 2.0 Hz.), 7.16-7.33 (m, 2c-H, 5c-H, 6c-H), 7.79 (s, 4-H), 8.58 (s, Ar-CH=C), 9.65 (s, -NHCO), 10.27 (bs, -OH), 10.83 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.92 (bs, -NH) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 22.67 (C-12), 23.68 (-COCH<sub>3</sub>), 23.78 (C-10), 26.72 (C-11), 45.55 (C-14), 50.28 (C-15), 55.16 (C-13), 91.57 (C-5), 96.89 (C-7), 113.17 (Ar-CH=C), 114.56 (C-3), 116.19 (C-6c), 118.33 (C-5c), 118.72 (-CN), 119.82 (C-3c), 120.97 (C-9), 122.93 (C-2), 123.51 (C-2c), 123.87 (C-4), 124.51 (Ar-CH=C), 139.80 (C-8), 143.60 (C-1c), 146.54 (C-4c), 154.50 (C-6), 157.40 (-CO<sub>2</sub>), 169.98 (-COCH<sub>3</sub>) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 500 (M+1).

**EA**: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>\*HCl\*H<sub>2</sub>O (554.04)

	C	H	N
berechnet	60.7	5.8	12.6
gefunden	60.7	6.1	12.0

**6.4.7     Synthese von 6-Hydroxy-3-[4-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1*H*-indole-5-carbonitril (**27h**)**

200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 0.80 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 220 mg 4-Naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl-Hydrochlorid (**127**, 0.88 mmol, 1.1 Äq) und 230 mg DIPEA (1.78 mmol, 2.2 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 175 mg (51.5%) **27h** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 130 mg Hydrochlorid (36.7%) gefällt {MOH001/240}.

**R<sub>F</sub>**: 0.26 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 3.52

**Fp**: 238.0-239.6°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.62-1.80 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.71 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.15-3.47 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.59 (bd, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>), 6.95 (s, 7-H), 7.13 (d, 2-H, 2.0 Hz), 7.17 (d, 2c-H), 7.42-7.58 (m, 3c-H, 6c-H, 7c-H), 7.67 (d, 4c-H), 7.86 (s, 4-H), 7.88-7.97 (m, 5c-H), 8.10-8.17 (m, 8c-H), 10.28 (bs, -OH), 10.64 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.93 (bs, -NH), ppm.  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

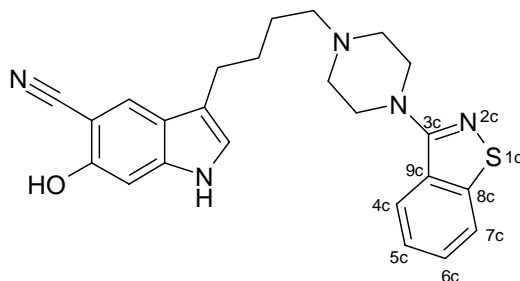
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 22.90 (C-12), 23.83 (C-10), 26.83 (C-11), 49.30 (C-14), 51.33 (C-13), 55.44 (C-12), 91.67 (-CN), 96.96 (C-4), 114.67 (C-3), 115.05 (C-2c), 118.86 (C-5), 121.10 (C-9), 123.06 (C-2), 123.99 (C-4c), 124.05 (C-7), 125.60 (C-8c), 125.72 (C-7c), 125.88 (C-6c), 126.04 (C-3c), 127.81 (C-5c), 128.36 (C-9c), 134.25 (C-10c), 139.93 (C-8), 147.60 (C-1c), 154.61 (C-6) ppm.

**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 425 ( $M+1$ ).

**EA:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$  (461.00)

	C	H	N
berechnet	70.4	6.3	12.1
gefunden	70.4	6.7	11.6

#### 6.4.8 Synthese von 3-[4-(4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-6-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitril (**27i**)



200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**118**, 0.80 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 225 mg 4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl-Hydrochlorid (**128**, 0.88 mmol, 1.1 Äq) und 230 mg DIPEA (1.78 mmol, 2.2 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt. Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 190 mg (55.0%) **27i** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 130 mg Hydrochlorid (34.5%) gefällt {MOH001/241}.

**R<sub>F</sub>**: 0.28 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 3.23

**Fp**: 281.5-283.8°C

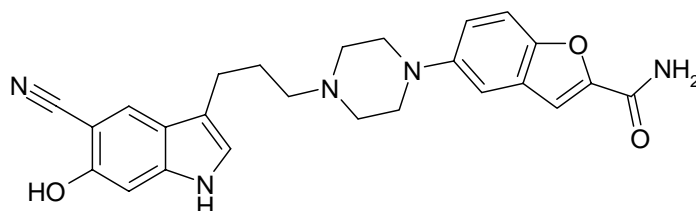
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.68 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 1.75-1.83 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.16-3.29 (m, 14a-H<sub>ax</sub> u. 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub> u. 15b-H<sub>ax</sub>), 3.47 (t, 13-H<sub>2</sub>, 12.0 Hz), 3.57 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>, 12.0 Hz), 4.07 (bd, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>, 13.5 Hz), 6.94 (s, 7-H), 7.12 (d, 2-H), 7.47 (ddd, 5c-H), 7.60 (ddd, 6c-H), 7.84 (s, 4-H), 8.10 (d, 4c-H), 8.13 (d, 7c-H), 10.28 (s, -OH), 10.74 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.92 (bs, -NH) ppm.  $J_{4c,5c}$  = 8.4 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 22.70 (C-11), 23.71 (C-10), 46.22 (C-14), 50.37 (C-12), 55.29 (C-13), 91.56 (C-5), 96.89 (C-4), 114.56 (C-3), 118.75 (-CN), 120.99 (C-9 u. C-4c), 122.95 (C-2), 123.84 (C-7c), 123.90 (C-4), 124.45 (C-5c), 126.82 (C-6c), 127.95 (C-9c), 139.82 (C-8), 151.99 (C-3c), 154.52 (C-6), 162.04 (C-8c) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 432 (M+1).

<b>EA: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>OS *HCl*½H<sub>2</sub>O (477.01)</b>	C	H	N
berechnet	60.4	5.8	14.7
gefunden	60.8	6.2	14.6

#### 6.4.9 Synthese von 5-{4-[3-(5-Cyano-6-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamid (**133a**)



300 mg 3-(3-Chlor-propyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**, 1.28 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 350 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 1.43 mmol, 1.1 Äq) und 210 mg DIPEA (1.63 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 620 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 520 mg (91.6%) **133a** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 440 mg Hydrochlorid (71.7%) gefällt {MOH001/257}.

**R<sub>F</sub>**: 0.15 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.43

**Fp**: 262.3°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.06-2.20 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10-3.28 (m, 12-H<sub>2</sub>, 13a-H<sub>ax</sub>, 13b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.60 (bd, 13a-H<sub>eq</sub> u. 13b-H<sub>eq</sub>), 3.73 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 6.98 (s, 2-H), 7.17 (d, 7-H), 7.22 (dd, 6c-H), 7.28 (d, 4c-H), 7.46 (d, 4-H), 7.54 (d, 7c-H), 7.61 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.84 (s, 3c-H), 8.05 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 10.35 (bs, -OH), 10.96 (s, -NH-) ppm.

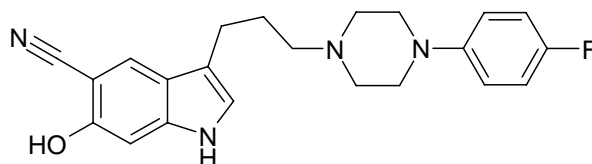
$J_{4c,6c} = 2.3$  Hz,  $J_{6c,7c} = 9.1$  Hz,  $J_{11,12} = 7.3$  Hz,  $J_{14a/14a'} = 10.4$  Hz,  $J_{14b/14b'} = 10.4$  Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 21.56 (C-10), 23.58 (C-11), 46.77 (C-14), 50.62 (C-13), 55.24 (C-12), 91.72 (C-5), 96.94 (C-7), 108.46 (C-4c), 109.48 (C-3c), 111.99 (C-7c), 113.60 (C-3), 118.26 (C-6c), 118.78 (-CN), 120.87 (C-9), 123.15 (C-2), 124.01 (C-4), 127.66 (C-9c), 139.88 (C-8), 146.55 (C-5c), 149.48 (C-8c), 149.69 (C-2c), 154.64 (C-6), 159.67 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 444 ( $M+1$ ), 399 ( $M$  -CONH<sub>2</sub>).

<b>EA:</b> $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (534.00)	C	H	N
berechnet	56.3	6.1	13.1
gefunden	56.9	6.7	13.1

#### 6.4.10 Synthese von 3-{3-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**133b**)



200 mg 3-(3-Chlor-propyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**, 0.85 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 170 mg 4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl (**123**, 0.94 mmol, 1.1 Äq) und 150 mg DIPEA (1.16 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 430 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 261 mg (81.4%) **133b** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 200 mg Hydrochlorid (56.6%) gefällt {MOH001/252}.

**R<sub>F</sub>**: 0.48 (EE/MeOH 8:2)**R<sub>T</sub>**: 2.99**Fp**: 197°C (Zersetzung)

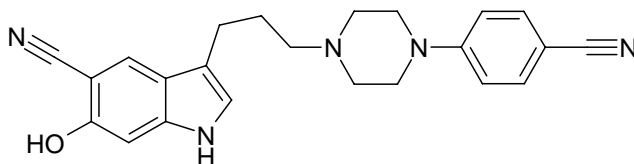
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 2.04-2.18 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.70 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.03-3.24 (m, 12-H<sub>2</sub>, 13a-H<sub>ax</sub>, 13b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.56 (bd, 13a-H<sub>eq</sub> u. 13b-H<sub>eq</sub>), 3.67 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 6.97-7.14 (m, 2c-H, 3c-H, 5c-H, 6c-H, 7-H), 7.16 (d, 2-H), 7.82 (s, 4-H), 11.01 (bs, -NH), 11.13 (bs, -N<sup>+</sup>H) ppm.  $J_{11,12}$  = 7.3 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 21.56 (C-10), 23.52 (C-11), 46.00 (C-14), 50.45 (C-13), 55.19 (C-12), 91.71 (C-5), 96.95 (C-7), 113.59 (C-3), 115.23 (C-2c), 115.53 (C-6c), 118.79 (-CN), 120.85 (C-9), 123.13 (C-2), 124.00 (C-4), 139.88 (C-8), 146.24 (C-1c), 154.66 (C-6), 154.39 (C-4c) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 379 (M+1).

<b>EA: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O*2HCl*H<sub>2</sub>O</b> (469.38)	C	H	N	O
berechnet	56.3	5.8	11.9	6.8
gefunden	56.1	6.0	11.7	7.4

#### 6.4.11 Synthese von 3-{3-[4-(4-Cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-6-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitril (**133c**)



200 mg 3-(3-Chlor-propyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**, 0.85 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 175 mg 4-(4-Cyano-phenyl)-piperazin-1-yl (**124**, 0.94 mmol, 1.1 Äq) und 150 mg DIPEA (1.16 mmol, 1.3 Äq) zugegeben.

Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 420 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 210 mg (64.1%) **133c** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 150 mg Hydrochlorid (41.7%) gefällt {MOH001/253}.

**R<sub>F</sub>**: 0.46 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.80

**Fp**: 192°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 2.04-2.17 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.70 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.00-3.30 (m, 12-H<sub>2</sub>, 13a-H<sub>ax</sub>, 13b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.57 (d, 13a-H<sub>eq</sub> u. 13b-H<sub>eq</sub>), 4.04 (d, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 6.95 (s, 7-H), 7.10 (d, 2c-H u. 6c-H), 7.15 (d, 2-H), 7.64 (d, 3c-H u. 5c-H), 7.83 (s, 4-H), 10.30 (bs, -OH), 10.97 (bs, -NH), 11.03 (bs, -N<sup>+</sup>H) ppm.  $J_{2c,3c}$  u.  $J_{5c,6c}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

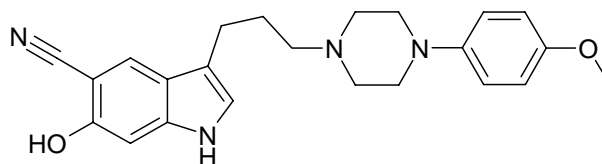
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 21.50 (C-10), 23.55 (C-11), 43.52 (C-14), 50.05 (C-13), 55.21 (C-12), 91.71 (C-5), 96.89 (C-7), 99.62 (C-4c), 113.56 (C-3), 114.62 (C-2c u. C-6c), 118.74 (-CN<sub>ind</sub>), 119.53 (-CN<sub>phenyl</sub>), 120.84 (C-9), 123.15 (C-2), 124.01 (C-4), 133.32 (C-3c u. C-5c), 139.86 (C-8), 151.92 (C-1c), 154.60 (C-6) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 386 (M+1).

<b>EA: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O*HCl*H<sub>2</sub>O</b> (439.94)	C	H	N
berechnet	62.7	6.0	15.9
gefunden	62.5	6.3	15.4



#### 6.4.12 Synthese von 3-{3-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-6-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitril (**133d**)



200 mg 3-(3-Chlor-propyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**, 0.85 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 230 mg 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl-Hydrochlorid (1.01 mmol, 1.2 Äq) und 330 mg DIPEA (2.55 mmol, 3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 410 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 245 mg (73.8%) **133d** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 220 mg Hydrochlorid 60.5% ) gefällt {MOH001/254}.

**R<sub>F</sub>**: 0.40 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.85

**Fp**: 227°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 2.03-2.19 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.71 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.09-3.29 (m, 12-H<sub>2</sub>, 13a-H<sub>ax</sub>, 13b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.51-3.67 (m, 13a-H<sub>eq</sub>, 13b-H<sub>eq</sub>, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.70 (s, -OCH<sub>3</sub>), 6.87 (d, 2c-H u. 6c-H), 6.98 (s, 7-H), 7.02 (d, 3c-H u. 5c-H), 7.16 (d, 2-H), 7.83 (s, 4-H), 11.00 (bs, -NH), 11.13 (bs, -N<sup>+</sup>H) ppm.  $J_{2c,3c}$  u.  $J_{5c,6c}$  = 9.0 Hz,  $J_{11,12}$  = 7.3 Hz.

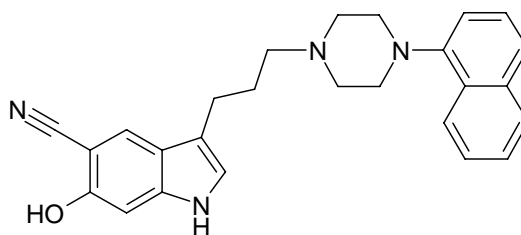
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 21.54 (C-10), 23.56 (C-11), 46.97 (C-14), 50.37 (C-13), 55.16 (C-12), 91.71 (C-5), 96.93 (C-7), 113.59 (C-3), 114.38 (C-2c u. C-6c), 118.33 (C-3c u. C-5c), 118.78 (-CN), 120.84 (C-9),

123.13 (C-2), 124.01 (C-4), 133.32 (C-1c), 139.87 (C-8), 154.18 (C-4c), 154.65 (C-6) ppm.

**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 391 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b> $C_{23}H_{26}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (472.40)	C	H	N
berechnet	58.5	6.2	11.8
gefunden	58.5	6.4	11.1

#### 6.4.13 Synthese von 6-Hydroxy-3-[3-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1*H*-indol-5-carbonitril (**133e**)



200 mg 3-(3-Chlor-propyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**, 0.85 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 240 mg 3-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl-Hydrochlorid (**127**, 0.97 mmol, 1.1 Äq) und 330 mg DIPEA (2.55 mmol, 3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 390 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 180 mg (51.6%) **133e** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 140 mg Hydrochlorid (36.8%) gefällt {MOH001/255}.

**R<sub>F</sub>:** 0.43 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>:** 3.36

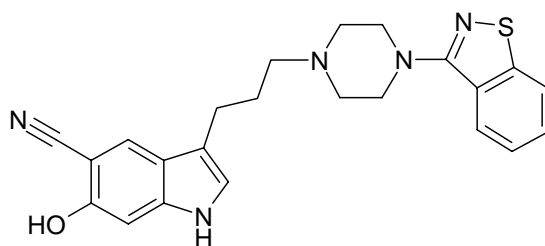
**Fp:** 292.8-294.9°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 2.05-2.18 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.75 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10-3.30 (m, 13a-H<sub>ax</sub>, 13b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.35-3.48 (m, 12-H<sub>2</sub>, 13a-H<sub>eq</sub> u. 13b-H<sub>eq</sub>), 3.64 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 6.99 (s, 7-H), 7.02 (d, 3c-H u. 5c-H), 7.15-7.24 (d, 2-H, 2c-H), 7.43-7.67 (m, 3c-H, 6c-H, 7c-H), 7.86 (s, 4-H), 7.89-7.95 (m, 5c-H), 8.10-8.16 (m, 8c-H), 10.35 (bs, -OH) 11.02 (bs, -NH), 11.11 (bs, -N<sup>+</sup>H) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 21.57 (C-10), 23.58 (C-11), 49.19 (C-14), 51.22 (C-13), 55.41 (C-12), 91.72 (C-5), 96.93 (C-7), 113.61 (C-3), 114.93 (C-2c), 118.77 (-CN), 120.87 (C-9), 122.99 (C-4c), 123.15 (C-2), 123.86 (C-8c), 124.02 (C-4), 125.60 (C-7c), 125.79 (C-6c), 125.93 (C-3c), 127.74 (C-5c), 128.26 (C-9c), 134.16 (C-10c), 139.89 (C-8), 147.56 (C-1c), 154.64 (C-6) ppm.

**APCI-MS:** (m/z) = 411 (M+1) **C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O**.

#### 6.4.14 Synthese von 3-[3-(4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**133f**)



200 mg 3-(3-Chlor-propyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**129**, 0.85 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 250 mg 3-(4-Benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-Hydrochlorid (**128**, 0.97 mmol, 1.1 Äq) und 330 mg DIPEA (2.55 mmol, 3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt.

Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 405 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 165 mg (46.5%) **133f** als Kristalle erhalten werden. Diese werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl 120 mg Hydrochlorid (31.0%) gefällt {MOH001/256}.

**R<sub>F</sub>**: 0.48 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 3.15

**Fp**: 292°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 2.06-2.18 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.73 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.14-3.35 (m, 13a-H<sub>ax</sub>, 13b-H<sub>ax</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.46-3.65 (m, 12-H<sub>2</sub>, 13a-H<sub>eq</sub> u. 13b-H<sub>eq</sub>), 4.06 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 6.97 (s, 7-H), 7.17 (d, 2-H), 7.43-7.63 (m, 5c-H u. 6c-H), 7.84 (s, 4-H), 8.11 (t, 4c-H u. 7c-H), 10.31 (bs, -OH), 10.99 (bs, -NH), 11.11 (bs, -N<sup>+</sup>H) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz.

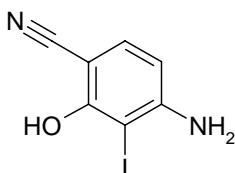
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 21.52 (C-11), 23.60 (C-10), 46.27 (C-14), 50.41 (C-12), 55.37 (C-13), 91.71 (C-5), 96.91 (C-7), 113.59 (C-3), 118.74 (-CN), 120.85 (C-4c), 121.02 (C-9), 123.14 (C-2), 123.84 (C-7c), 123.97 (C-4), 124.47 (C-5c), 126.83 (C-6c), 127.97 (C-9c), 139.86 (C-8), 152.00 (C-3c), 154.61 (C-6), 162.04 (C-8c) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 418 (M+1).

<b>EA: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS*HCl*2H<sub>2</sub>O</b> (490.02)	C	H	N
berechnet	56.4	5.8	14.3
gefunden	56.6	5.6	13.3

## 6.5 Herstellung von 3-Alkyl-4-hydroxy-indol-5-carbonitrilen

### 6.5.1 Synthese von 4-Amino-2-hydroxy-3-iodbenzonitril (**137**)



4.00 g 4-Amino-2-hydroxy-benzonitril (**136**, 29.82 mmol) werden in einer Lösung aus 400 ml MeOH und 400 ml DCM gelöst und 5.00 g NaHCO<sub>3</sub> (59.52 mmol, 2 Äq) zugegeben. Danach wird das Reaktionsgut im Stickstoffstrom auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 10.5 g Benzyltrimethylammonium-dichloriodat (**105**, 30.17 mmol) innerhalb 2h in kleinen Portionen zugegeben. Über Nacht (18h) rührt die Reaktion bis RT erreicht ist. Die HPLC zeigt ein Verhältnis Produkt/Nebenprodukt/Edukt von 8:2:1.

Der Ansatz wird filtriert und i.Vak. bei RT auf ca. 50-100 ml eingengt. Anschließend wird mit 300 ml VE-Wasser versetzt, mit 2M HCl auf pH = 6 eingestellt und mit 2x 100 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Die Aufreinigung erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem CH/EE Stufengradienten. Es können 4.03 g (51.7%) 4-Amino-2-hydroxy-3-iodo-benzonitril (**137**) als beige Kristalle erhalten werden {MOH001/395, 317}.

**R<sub>F</sub>**: 0.48 (EE 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 2.59

**Fp**: 133.0–134.2°C

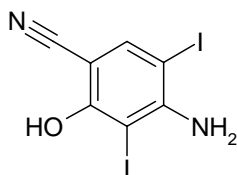
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 6.14 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.34 (d, 5-H), 7.22 (d, 6-H), 10.37 (bs, -OH) ppm.  $J_{5,6}$  = 8.4 Hz

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 74.80$  (C3), 86.46 (C1), 106.47 (C5), 117.97 (-CN), 132.89 (C6), 154.39 (C4), 159.56 (C2) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 260 (100, M), 133 (16, M -I).

<b>EA: <math>\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}_2\text{O}</math></b> (260.03)	C	H	N	I
berechnet	32.3	1.9	10.8	48.8
gefunden	32.9	2.1	10.8	48.6

Bei dem beobachteten Nebenprodukt handelt es sich um das zweifach iodierte Edukt, 4-Amino-2-hydroxy-3,5-diiodbenzonitril (**138**, MOH001/415)

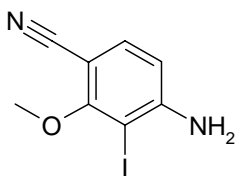


**$R_T$ :** 3.52

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 5.83$  (s,  $-\text{NH}_2$ ), 7.84 (s, 6-H), 10.75 (bs,  $-\text{OH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 69.49$  (C-3), 74.38 (C-5), 90.15 (C-1), 116.11 (-CN), 141.48 (C-6), 152.16 (C-4), 159.44 (C-2) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 386 (100, M).

6.5.2 Synthese von 4-Amino-3-iod-2-methoxybenzonitril (**139**)

4.00 g 4-Amino-2-hydroxy-3-iodbenzonitril (**137**, 15.38 mmol) werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 940 mg zerkleinerten KOH Plättchen (ca. 93%, 15.58 mmol) unter Eisbadkühlung versetzt. Es wird kurz gerührt und anschließend bei RT 2.00 g DMS (15.86 mmol) zugegeben. Rückflussskochen ergibt laut HPLC in 3h vollständigen Umsatz. Nach Abkühlen und Einengen i.Vak. wird der Rückstand zwischen 100 ml VE-Wasser und 100 ml EE verteilt, die organische Phase abgetrennt und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt.

Die Aufreinigung erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient. Es können 3.1 g (73.8%) 4-Amino-3-iodo-2-methoxybenzonitril (**139**) erhalten werden {MOH001/397}.

**R<sub>F</sub>**: 0.40 (CH/EE 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 3.44

**Fp**: 81.5-82.3°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 3.89 (s, -OCH<sub>3</sub>), 6.59 (d, 5-H), 7.39 (d, 6-H), 11.77 (bs, -NH<sub>2</sub>) ppm. *J*<sub>5,6</sub> = 8.4 Hz.

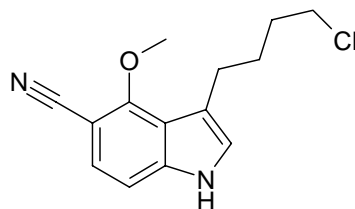
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 61.23 (-OCH<sub>3</sub>), 78.69 (C3), 90.31 (C1), 109.42 (C5), 117.26 (-CN), 133.47 (C6), 154.88 (C4), 162.75 (C2).

**EI-MS**: (m/z) = 274 (100, M).

**EA**: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O (274.06)

	C	H	N
berechnet	35.1	2.6	10.2
gefunden	35.2	2.7	10.2

### 6.5.3 Synthese von 3-(4-Chlor-butyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**141**)



1.75 g 4-Amino-3-iod-2-methoxy-benzonitril (**139**, 6.39 mmol), 1.95 g 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**119**, 8.45 mmol, 1.3 Äq), 275 mg Lithiumchlorid (6.49 mmol) und 1.35 g Natriumcarbonat (12.74 mmol, 2 Äq) werden in 30 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 400 mg Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM (**112**, 0.08 Äq) eingetragen und für 7h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Die HPLC zeigt vollständigen Umsatz ( $R_T$ : 5.57) mit Nebenprodukten.

Nach Abkühlen wird mit 250 ml Wasser versetzt. Anschließend wird 3x mit 80 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt.

Die erhaltene Rohausbeute (1.4 g, verunreinigt) wird in 30 ml MeOH gelöst und unter Rühren und Eisbadkühlung 10 ml HCl (2M, 20 mmol, 5 Äq bzgl. Rohausbeute) zugetropft. Anschließend wird über Nacht (18h) gerührt.

Die HPLC-MS zeigt fast vollständigen Umsatz zum desilylierten Produkt.

Nachdem mit NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gestellt wurde kann i.Vak. eingengt werden. Der Rückstand wird zwischen VE-Wasser und MTBE verteilt, die organische Phase abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt über Flash-Chromatographie mit CH/EE Gradient und liefert 843 mg (50.2%) Indol **141** als farblose Kristalle {MOH001/400}.



**R<sub>F</sub>**: 0.61 (EE/CH 1:1)**R<sub>T</sub>**: 4.37**Fp**: 86.2-87.4°C

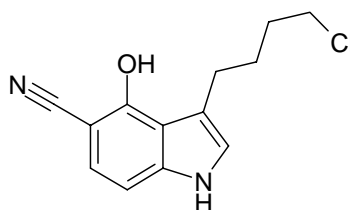
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 1.71-1.83 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.81 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.68 (t, 13-H<sub>2</sub>), 4.05 (s, -CH<sub>3</sub>), 7.22 (d, 7-H), 7.25 (s, 2-H), 7.28 (d, 6-H), 11.46 (bs, -NH) ppm.  $J_{6,7} = 8.4$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 24.90 (C-10), 27.60 (C-11), 31.81 (C-12), 45.23 (C-13), 62.45 (-OCH<sub>3</sub>), 92.38 (C-5), 108.74 (C-7), 115.11 (C-3), 118.53 (-CN), 119.34 (C-9), 124.29 (C-2), 124.53 (C-6), 140.55 (C-8) 157.95 (C-4) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 262 (20, M), 185 (100, M - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O</b> (262.73)	C	H	N	Cl
	berechnet	64.0	5.8	10.6	13.5
	gefunden	63.9	6.1	10.4	13.1

#### 6.5.4 Synthese von 3-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (135)



610 mg 3-(4-Chlor-butyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**141**, 2.32 mmol) werden in 15 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 7.0 ml einer Lösung von Bortribromid in DCM (1M, 7.0 mmol, 3 Äq) zu und rührt anschließend 48h bei RT.

Nach DC Probe und HPLC-MS wird mit 100 ml Eis-Wasser versetzt und mit 50 ml DCM verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt. Die erhaltene Rohausbeute kann über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt werden.

350 mg (60.6%) 3-(4-Chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-nitril (**135**) werden als leicht gelbe Kristalle erhalten {MOH001/403}.

**R<sub>F</sub>**: 0.40 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 3.84

**Fp**: 105.0-106.1°C

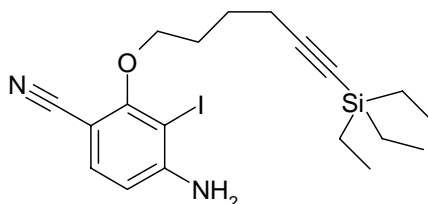
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO): 1.80-1.88 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.92 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.65 (t, 13-H<sub>2</sub>) 7.05 (s, 2-H), 7.07 (d, 7-H), 7.17 (d, 6-H), 7.42 (bs, -OH), 9.42 (bs, -NH) ppm. *J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO): 26.12 (C-10), 28.95 (C-11), 32.91 (C-12), 46.09 (C-13), 89.32 (C-5), 106.89 (C-7), 118.2 (C-3, C-9, -CN), 123.55 (C-2), 125.48 (C-6), 141.50 (C-8), 155.79 (C-4) ppm.

**EI-MS**: (*m/z*) = 248 (100, M).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O</b> (248.71)	C	H	N	O
	berechnet	62.8	5.3	11.3	6.4
	gefunden	62.1	5.3	10.9	6.7

### 6.5.5 Synthese von 4-Amino-3-iod-2-(6-triethylsilyl-hex-5-inyloxy)-benzonitril (**142**)



900 mg 4-Amino-2-hydroxy-3-iodo-benzonitril (**137**, 3.46 mmol) werden in 15 ml MeCN gelöst und mit 950 mg 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**119**, 4.12 mmol, 1.2 Äq), 980 mg  $K_2CO_3$  (7.10 mmol, 2 Äq) und 250 mg 18-Krone-6-Ether (0.96, 0.3 Äq) für 18 h am Rückfluss gerührt. Das DC und die HPLC zeigen unvollständige Umsetzung in zwei neue Verbindungen. Die Zugabe von 20 ml DMF und Rühren für 6 h bei 130°C führt zu fast vollständigem Umsatz. Anschließend wird i.Vak. eingengt und der Rückstand zwischen 30 ml Wasser und 30 ml EE verteilt. Abtrennung der organischen Phase, trocknen mit  $Na_2SO_4$ , filtrieren und Einengen i.Vak. liefert 1.5 g Rohprodukt.

Die Aufreinigung über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE-Gradient liefert 580 mg (37.0%) 4-Amino-3-iod-2-(6-triethylsilyl-hex-5-inyloxy)-benzonitril (**142**) als farbloses Harz {MOH001/413, 428}.

**R<sub>F</sub>**: 0.45 (EE/CH 1:1)

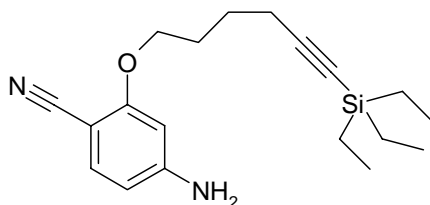
**R<sub>T</sub>**: 5.63

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 0.36 (q, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.76 (t, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (tt, 9-H<sub>2</sub>), 1.77 (tt, 8-H<sub>2</sub>), 2.13 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.93 (t, 7-H<sub>2</sub>), 5.07 (bs, -NH<sub>2</sub>), 6.33 (d, 5-H), 7.11 (d, 6-H) ppm.

$J_{7,8}$  = 6.4 Hz,  $J_{9,10}$  = 7.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.5 Hz,  $J_{-SiEt}$  = 7.9 Hz.

**EI-MS**: (m/z) = 454 (<1, M), 299 (100, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>2</sub>O-1); **C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>OSi** (454.09)

Weiterhin konnten 110 mg eines Nebenproduktes isoliert werden. Dabei handelt es sich um 4-Amino-2-(6-triethylsilanyl-hex-5-inyloxy)-benzonitril {MOH001/428}:



**R<sub>F</sub>**: 0.38 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 5.41

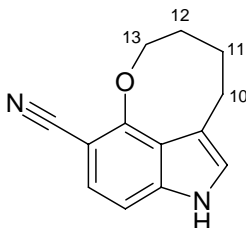
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 0.56 (q, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (t, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.72 (tt, 9-H<sub>2</sub>), 1.94 (tt, 8-H<sub>2</sub>), 2.32 (t, 10-H<sub>2</sub>), 4.01 (t, 7-H<sub>2</sub>), 4.22 (bs, -NH<sub>2</sub>), 6.15 (d, 3-H), 6.21 (dd, 5-H), 7.26 (d, 6-H) ppm.

$J_{7,8}$  = 6.2 Hz,  $J_{9,10}$  = 7.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.4 Hz,  $J_{\text{SiEt}}$  = 7.9 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 4.47 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.38 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.40 (C-10), 24.98 (C-9), 27.87 (C-8), 67.97 (C-7), 82.11 (C-11), 90.25 (C-1), 97.63 (C-12), 106.95 (C-3), 107.84 (C-5), 117.78 (-CN), 134.73 (C-6), 152.23 (C-4), 162.30 (C-2) ppm.

**EI-MS**: ( $m/z$ ) = 329 (M+1), 352 (M+Na); **C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OSi** (328.20)

### 6.5.6 Synthese von 7,8,9,10-Tetrahydro-2H-6-oxa-2-aza-cycloocta[cd]indene-5-carbonitril (**143**)



570 mg 4-Amino-3-iod-2-(6-triethylsilanyl-hex-5-inyloxy)-benzonitril (**142**, 1.25 mmol), 54 mg Lithiumchlorid (1.27 mmol) und 400 mg Natriumcarbonat (3.77 mmol, 3 Äq) werden in 10 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 100 mg Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM (**112**, 0.10 Äq) eingetragen und für 4h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Die HPLC-MS zeigt vollständigen Umsatz.

Nach Abkühlen wird i.Vak. eingeeengt und mit 30 ml Wasser versetzt. Anschließend wird 3x mit 10 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt.

Die erhaltene Rohausbeute (280 mg) wird in 10 ml MeOH gelöst und unter Rühren und Eisbadkühlung 3 ml HCl (4N, 12 mmol, 10 Äq bzgl. Rohausbeute) zugetropft. Anschließend wird über Nacht (18h) gerührt. Die HPLC-MS zeigt vollständigen Umsatz zum desilylierten Produkt.

Nachdem mit konz. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. auf pH = 9 eingestellt wurde kann i.Vak. eingeeengt werden. Der Rückstand wird zwischen VE-Wasser und MTBE verteilt, die organische Phase abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt.

200 mg leicht unpolar verunreinigte Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Dabei wird die Zersetzung in mehrere polare Verbindungen beobachtet. Es werden 86 mg (32.3%) des Tricyclus **143** als Harz erhalten {MOH001/421}.

In einem weiteren Ansatz konnte ohne Aufreinigung eine Rohausbeute von 200 mg (85.6%) **143** isoliert werden {MOH001/432}.

**R<sub>F</sub>**: 0.56 (EE/CH 1:1)

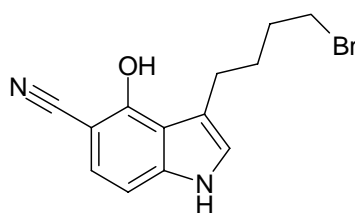
**R<sub>T</sub>**: 5.52 (2-TES-Indol); 3.60 (Indol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.83 (tt, 3a-H<sub>2</sub>), 1.87-1.94 (m, 2a-H<sub>2</sub>), 2.94 (t, 4a-H<sub>2</sub>), 4.42 (bs, 1a-H<sub>2</sub>), 6.97 (d, 2-H), 7.09 (d, 7-H), 7.24 (d, 6-H), 8.37 (bs, -NH<sub>2</sub>) ppm.  $J_{10,11}$  = 5.6 Hz,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 24.43 (C-11), 25.97 (C-12), 28.44 (C-10), 74.60 (C-13), 94.56 (C-5), 107.21 (C-6), 117.07 (C-3), 118.58 (-CN), 120.67 (C-9), 122.29 (C-2), 125.15 (C-7), 140.66 (C-8), 157.49 (C-4) ppm.

**MS** (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, hochaufgelöst):  $m/z$  = 212.0952 (gesucht: 212.0950)

#### 6.5.7 Synthese von 3-(4-Brom-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**144**)



60 mg 7,8,9,10-Tetrahydro-2*H*-6-oxa-2-aza-cyclooctaindene-5-carbonitril (**143**, 0.28 mmol) werden in 3 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 1.2 ml einer Lösung von Bortribromid in DCM (1M, 1.2 mmol, 4 Äq) zu und rührt anschließend 72h bei RT. Nach HPLC-MS wird auf 10 ml Eis-Wasser gegeben und mit 10 ml DCM verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt.

50 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Man erhält 32 mg (39.0%) des geöffneten Tricyclus **144** als Harz (MOH001/422, 433).

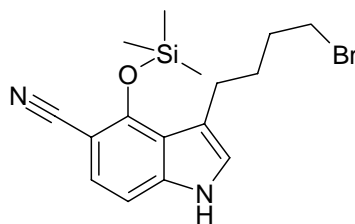
**R<sub>T</sub>**: 3.97

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.70-1.90 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.85 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.54 (t, 13-H<sub>2</sub>) 6.96 (d, 7-H), 7.08 (d, 2-H), 7.09 (d, 6-H), 10.19 (bs, -OH), 11.18 (bs, -NH) ppm.  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.1 Hz,  $J_{12,13}$  = 6.6 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 24.84 (C-10), 29.07 (C-11), 31.87 (C-12), 34.94 (C-13), 88.38 (C-5), 105.71 (C-6), 116.00 (C-3), 117.17 (-CN), 119.07 (C-9), 122.57 (C-2), 124.19 (C-7), 140.17 (C-8), 155.39 (C-4) ppm.

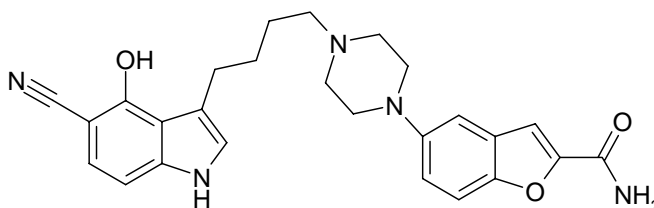
**EI-MS**: m/z = 293/295 (M), 315/317 (M+Na); **C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O** (292.02)

In einem weiteren Ansatz können aus 200 mg **143** 280 mg **144** als Rohausbeute (quant.) gewonnen werden. Diese wird in 1.00 g Trimethylsilyldimethylamin aufgenommen und für 3h bei 50°C gerührt. Anschließend wird i.Vak. eingengt. Man erhält 330 mg (96%) des silylierten, geöffneten Tricyclus (**145**) als Rohausbeute.



## 6.6 Herstellung von 4-Hydroxy-vilazodone und 4-Methoxy-vilazodone

### 6.6.1 Synthese von 5-{4-[4-(5-Cyano-4-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamid (**27b**)



220 mg 3-(4-Chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**135**, 0.85 mmol) werden im Reaktionsglas in 1.5 ml NMP gelöst. Danach werden 250 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 1.02 mmol, 1.2 Äq) und 115 mg DIPEA (0.89 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 5h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Die HPLC zeigt ein uneinheitliches Gemisch aus den Edukten und wenig neuem Produkt.

Nach Zugabe von 60 mg Natriumiodid (0.4 mmol, 0.5 Äq) und weiteren 200 mg des Piperazins (0.8 mmol, insgesamt 2 Äq) sowie 120 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.85 mmol) wird nochmals 15h bei 130°C gerührt. Die anschließende HPLC zeigt keine Veränderung zum Vortag.

Es wird abgekühlt und auf 20 g Eis getropft. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Trocknung erfolgt an der Luft.

Aus 218 mg Gemisch können über präparative HPLC 20 mg (4%) des 4-Hydroxy-Metaboliten **27b** als TFA-Salz gewonnen werden {MOH001/408}.

**R<sub>T</sub>**: 2.72

**Fp**: 148°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.70-1.86 (m, 12-H<sub>2</sub> u. 11-H<sub>2</sub>), 2.91 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.00-3.22 (m, 14a-H<sub>2</sub> u. 14b-H<sub>2</sub>), 3.14 (t, 10-H<sub>2</sub>),



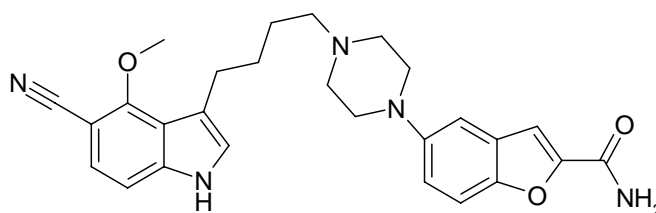
3.46-3.74 (m, 15a-H<sub>2</sub> u. 15b-H<sub>2</sub>), 6.14 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 6.86 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 7.02(m, 2-H, 7-H), 7.15 (d, 6-H), 7.18 (dd, 6c-H), 7.22 (d, 4c-H), 7.34 (bs, 3c-H), 7.48 (d, 7c-H), 9.43 (s, -OH), 10.68 (bs, -NH-) ppm.  $J_{4c,6c} = 2.3$  Hz,  $J_{6c,7c} = 9.0$  Hz,  $J_{6,7} = 8.4$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 23.82$  (C-12), 26.22 (C-10), 28.72 (C-11), 48.58 (C-15), 52.59 (C-14), 57.32 (C-13), 89.73 (C-5), 106.92 (C-7), 110.17 (C-4c), 110.91 (C-3c), 113.19 (C-7c), 117.27 (C-3), 117.47 (C-6c), 119.23 (-CN), 120.21 (C-2), 123.74 (C-9), 125.59 (C-4), 129.08 (C-9c), 141.53 (C-8), 148.11 (C-5c), 150.54 (C-8c), 151.33 (C-2c), 155.86(C-4), 160.91 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**EI-MS:** (m/z) = 458 (100, M+1).

<b>EA:</b> C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> *C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> *H <sub>2</sub> O (589.56)	C	H	N
berechnet	57.0	5.1	11.9
gefunden	57.1	5.1	11.7

### 6.6.2 Synthese von 5-{4-[4-(5-Cyano-4-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamid (**27j**)



75 mg 3-(4-Chlor-butyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carbonitril (**141**, 0.285 mmol) werden im Reaktionsglas in 1 ml NMP gelöst. Danach werden 80 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 0.31 mmol, 1.1 Äq) und 40 mg DIPEA (0.31 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 5h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt.

Nach DC- und HPLC-Probe (kein vollständiger Umsatz) wird auf 10 g Eis getropft. Da keine isolierbare Fällung entsteht wird 3x mit 10 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeengt.

Aus 170 mg Rückstand werden mittels präparativer HPLC 58 mg (43.1%) 4-MeO-Vilazodone (**27j**) als Trifluor-acetat (hellgelbes Kristallisat) gewonnen {MOH001/390}.

**R<sub>F</sub>**: 0.35 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 3.04

**Fp**: 234.7°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.62-1.83 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.84 (t, 13-H<sub>2</sub>), 2.99 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10-3.28 (m, 14a-H<sub>2</sub> u. 14b-H<sub>2</sub>), 3.54-3.84 (m, 15a-H<sub>2</sub> u. 15b-H<sub>2</sub>), 4.07 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7.20-7.33 (m, 7-H, 2-H, 6c-H, 4c-H, 6-H), 7.44 (d, 3c-H), 7.55 (d, 7c-H), 7.65 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 8.06 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 11.52 (s, -NH-) ppm. *J*<sub>12,13</sub> = 6.6 Hz, *J*<sub>6c,7c</sub> = 9.0 Hz.

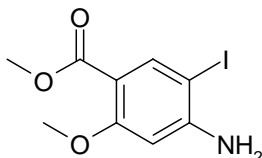
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 22.95 (C-12), 25.16 (C-10), 27.36 (C-11), 47.04 (C-15), 50.84 (C-14), 55.31 (C-13), 62.54 (-OCH<sub>3</sub>), 92.45 (C-5), 108.43 (C-4c), 108.81 (C-6), 109.47 (C-3c), 112.06 (C-7c), 114.73 (C-3), 118.36 (C-6c), 118.50 (-CN), 119.30 (C-9), 124.51 (C-2), 124.61 (C-7), 127.67 (C-9c), 140.62 (C-8), 146.59 (C-5c), 149.51 (C-8c), 149.74 (C-2c), 157.27 (C-4), 159.71 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 472 (M+1), 244 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 227 (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O), 203 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub></b> (471.55)	C	H	N
	berechnet	59.4	5.2	11.9
	gefunden	58.7	5.3	11.7

## 6.7 Herstellung von 3-Alkyl-6-Hydroxy-indol-5-carbonsäuren

### 6.7.1 Synthese von Methyl-4-amino-5-iod-2-methoxybenzoat (**101**)



2.00 g Methyl-4-amino-2-methoxybenzoat (**103**, 11.04 mmol) werden in 100 ml MeOH gelöst und 2.80 g NaHCO<sub>3</sub> (33.33 mmol, 3 Äq) zugegeben. Danach wird das Reaktionsgut im Stickstoffstrom auf -78°C abgekühlt und 4.20 g Benzyl-trimethylammonium-dichloriodat (**105**, 12.02 mmol, 1.1 Äq) innerhalb 0.5h in kleinen Portionen zugegeben. Über Nacht (15h) rührt die Reaktion bis RT erreicht ist. Nach DC-Probe wird i.Vak. auf ca. 30 ml eingengt und mit ca. 30 ml Eiswasser die entstandene Fällung vervollständigt. Zusätzlich wird mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung entfärbt. Anschließend kann abgesaugt und mit VE-Wasser/MeOH 1:1 gewaschen werden.

Nach Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 50°C können 3.10 g (91.2%) 4-Amino-5-iodo-2-methoxy-methylbenzoat (**101**) als beigefarbene Kristalle erhalten werden {MOH001/153}.

**R<sub>F</sub>**: 0.55 (DCM/MeOH 95:5)

**R<sub>T</sub>**: 3.39

**Fp**: 171-173°C

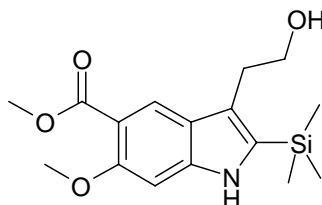
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.69 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.94 (bs, -NH<sub>2</sub>), 6.45 (s, 3-H), 7.94 (s, 6-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 50.96 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.25 ( $-\text{OCH}_3$ ), 70.44 (C-5), 96.75 (C-3), 108.60 (C-1), 141.85 (C-6), 153.55 (C-4), 160.97 (C-2), 163.95 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 307 (90, M), 276 (100, M -  $\text{OCH}_3$ ).

<b>EA:</b>	<b><math>\text{C}_9\text{H}_{10}\text{INO}_3</math></b> (307.09)	C	H	N	I
	berechnet	35.2	3.3	4.5	41.3
	gefunden	35.3	3.5	4.5	41.1

### 6.7.2 Synthese von Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-6-methoxy-2-trimethylsilyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**111**)



In einer ausgeheizten Apparatur mit Argonballon werden 2.00 g Methyl-4-Amino-5-iod-2-methoxybenzoat (**101**, 6.51 mmol), 1.40 g 4-Hydroxy-1-trimethylsilyl-hex-1-in (**110**, 9.84 mmol, 1.5 Äq), 275 mg Lithiumchlorid (6.49 mmol) und 3.5 g Natriumcarbonat (33.0 mmol, 5 Äq) in 40 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren werden 530 mg  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \times \text{DCM}$  (**112**, 0.65 mmol, 0.10 Äq) eingetragen und für 4 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Das DC zeigt vollständigen Umsatz mit Nebenprodukten. Es wird heiß vom Natriumcarbonat filtriert und i.Vak. eingeeengt.

Der Rückstand wird 3x mit je 30 ml EE im Ultraschallbad behandelt und die vereinigten organischen Phasen 3x mit 40 ml Wasser gewaschen, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrieren und Einengen i.Vak. erhält man 2.6 g braunes Harz.

Die Aufreinigung über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient liefert 1.58 g (75.5%) **111** als hellgelbes, klares Harz {MOH001/111}.

**R<sub>F</sub>**: 0.17 (CH/EE 1:1)

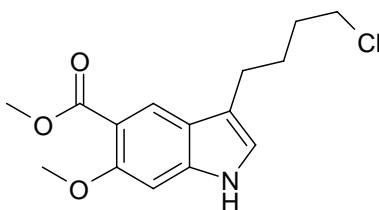
**R<sub>T</sub>**: 3.36

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 0.34 (s, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.90 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.52 (q, 11-H<sub>2</sub>), 3.77 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.67 (t, -OH), 6.93 (s, 7-H), 7.92 (s, 4-H), 10.60 (bs, -NH) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.9 Hz,  $J_{11,\text{OH}}$  = 5.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = -0.52 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.40 (C-10), 51.21 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.66 (-OCH<sub>3</sub>), 62.53 (C-11), 93.91 (C-7), 112.36 (C-5), 121.62 (C-9), 122.01 (C-3), 122.19 (C-4), 133.97 (C-2), 141.17 (C-8), 155.02 (C-6), 166.57 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 321 (80, M), 290 (100, M -OCH<sub>3</sub>).

### 6.7.3 Synthese von Methyl-3-(4-chlor-butyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**149**)



20.0 g Methyl-4-amino-5-iod-2-methoxybenzoat (**101**, 45.6 mmol), 13.0 g 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**119**, 56.3 mmol, 1.3 Äq), 1.90 g Lithiumchlorid (44.8 mmol) und 15.0 g Natriumcarbonat (141.5 mmol, 3 Äq) werden in 280 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 1.00 g Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM (**112**, 1.23 mmol, 0.03 Äq) eingetragen und für 4 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Das DC zeigt vollständigen Umsatz mit Nebenprodukten.

Nach dem Abkühlen wird auf ca. 100 ml i.Vak. eingengt und mit 500 ml VE-Wasser versetzt. Anschließend wird 3x mit 200 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. 27 g Rohausbeute werden über Chromatographie an Kieselgel (500 g) mit DCM (Gradient bis 2% MeOH) aufgereinigt. Es werden 13.9 g (74.3%) Indol **155** als farbloses Harz erhalten. Die HPLC-MS entspricht der Silyl-Verbindung.

Es wird in 300 ml MeOH gelöst und unter Rühren und Eisbadkühlung 150 ml 2N HCl (150 mmol, 4.5 Äq) zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei RT nachgerührt. Das DC zeigt vollständigen Umsatz. Im Eisbad wird mit 1N NaOH auf pH = 7 eingestellt und auf 200 ml i.Vak. eingengt. Anschließend wird mit EE extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisiert aus MTBE/PE und liefert 8.25 g (82.5%) des Indol **149** als hellbeige Kristalle {MOH001/180, 297}.

**R<sub>F</sub>**: 0.25 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 5.52 (Si-Indol), **R<sub>T</sub>**: 4.00 (Indol)

**Fp**: 95.0-96.1°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.70-1.84 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.69 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.77 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.95 (s, 7-H), 7.08 (d, 2-H), 7.90 (s, 4-H), 10.84 (s, -NH-) ppm. *J*<sub>10,11</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>12,13</sub> = 6.2 Hz.

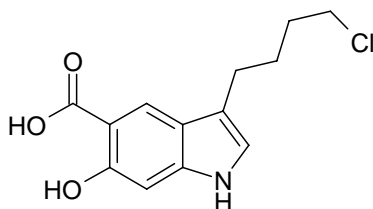
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 23.53 (C-10), 26.88 (C-11), 31.75 (C-12), 45.10 (C-13), 51.24 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 55.78 (-OCH<sub>3</sub>), 94.45 (C-7), 112.38 (C-5), 115.17 (C-3), 120.51 (C-9), 121.88 (C-4), 122.38 (C-2), 139.07 (C-8), 154.73 (C-6), 166.70 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 295 (40, M), 218 (100, M – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

**EA**: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub> (295.76)

	C	H	N	Cl	O
berechnet	60.9	6.1	4.7	12.0	16.2
gefunden	60.3	6.2	4.6	11.5	15.9

#### 6.7.4 Synthese von 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**148**)



2.20 g Methyl-3-(4-Chlor-butyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**149**, 7.44 mmol) werden in 30 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt.

Unter Rühren tropft man 23.0 ml einer Lösung von Bortribromid in DCM (1M, 23.0 mmol, 3 Äq) zu und rührt anschließend 48h bei RT. Nach DC Probe wird auf 300 ml Eis-Wasser geschüttet und 1h kräftig gerührt.

Der entstandene Niederschlag kann abgesaugt werden und liefert nach Trocknen an der Luft 1.70 g (85.0%) der 6-Hydroxy-indol-5-carbonsäure **148** als leicht gelbe Kristalle {MOH001/388}.

**R<sub>F</sub>**: 0.45 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.73

**Fp**:  $180.8^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.70-1.84 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.68 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.35 (bs, -OH), 3.68 (t, 13-H<sub>2</sub>), 6.75 (s, 7-H), 7.06 (d, 2-H, 2.0 Hz), 8.03 (s, 4-H), 10.80 (bs, -NH-), 11.33 (bs, -COOH) ppm.

$J_{10,11} = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{12,13} = 6.2 \text{ Hz}$ .

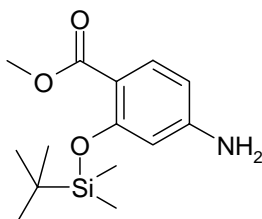
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 23.55 (C-10), 26.81 (C-11), 31.80 (C-12), 45.19 (C-13), 96.61 (C-7), 105.45 (C-5), 115.44 (C-3), 121.13 (C-9), 121.16 (C-4), 122.88 (C-2), 141.16 (C-8), 156.57 (C-6), 172.97 (-COOH) ppm.

**EI-MS**: ( $m/z$ ) = 267 (30, M), 249 (100, M -H<sub>2</sub>O), 172 (70, M -H<sub>2</sub>O -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub></b> (267.71)	C	H	N	Cl	O
berechnet	58.3	5.3	5.2	13.2	17.9
gefunden	58.3	5.2	5.5	13.1	17.7

## 6.8 Herstellung von Methyl-3-alkyl-6-hydroxy-indol-5-carboxylaten

### 6.8.1 Synthese von Methyl-4-amino-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-benzoat (**152**)



3.00 g Methyl-4-amino-2-hydroxybenzoat (**103**, 17.95 mmol) werden in 30 ml DMF gelöst und unter Rühren bei RT 4.40 g TEA (43.48 mmol, 2.4 Äq) zugegeben. Danach wird 30 min. bei RT gerührt. Unter Eisbadkühlung werden 6.00 g TBSCl (39.80 mmol, 2.2 Äq) in 10 ml DMF zugetropft und 20h bei RT gerührt. Nach der DC-Probe wird mit 500 ml Wasser versetzt und 2x mit 70 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Der pulverige Rückstand wird in wenig MTBE gelöst und mit PE kristallisiert. Nach Absaugen und Waschen mit PE sowie Trocknen an der Luft erhält man 4.90 g (97.0%) des TBS-geschützten Bausteins **152** als farblose Kristalle {MOH001/313, 315}.

**R<sub>F</sub>**: 0.46 (CH/EE 3:1)

**R<sub>T</sub>**: 5.55

**Fp**: 90.5-91.5°C



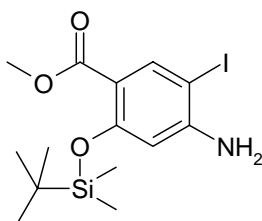
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 0.17 (s, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.97 (s, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.81 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.10 (d, 3-H), 6.19 (dd, 5-H), 7.48 (d, 6-H) ppm.  $J_{3,5}$  = 2.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.6 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = -4.65 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.89 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.48 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.48 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 104.49 (C-3), 106.97 (C-5), 108.01 (C-1), 132.98 (C-6), 154.06 (C-4), 156.87 (C-2), 165.62 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS:** (m/z) = 281 (<1, M), 224 (100, M -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Si</b> (281.42)	C	H	N
	berechnet	59.1	8.2	4.9
	gefunden	59.7	8.4	4.9

### 6.8.2 Synthese von Methyl-4-amino-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-iodbenzoat (150)



2.00 g Methyl-4-amino-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)benzoat (**152**, 7.11 mmol) werden in einer Lösung aus 50 ml MeOH und 50 ml DCM vorgelegt, 1.80 g NaHCO<sub>3</sub> (21.43 mmol, 3 Äq) zugegeben und im Stickstoffstrom bei -78°C 2.50 Benzyl-trimethylammonium-dichloriodat (**105**, 7.18 mmol) in kleinen Portionen eingetragen. Anschließend wird unter Temperatursteigerung bis RT 18 h gerührt. Nach DC Probe und HPLC wird mit 100 ml konz. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Es wird mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

2.9 g öliges Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Nach Kristallisation aus MTBE/PE erhält man 2.40 g (83.0%) des iodierten Aromaten **150** als farblose Kristalle {MOH001/349, 314}.

**R<sub>F</sub>**: 0.38 (CH/EE 4:1)

**R<sub>T</sub>**: 5.39

**Fp**: 90.8-91.7°C

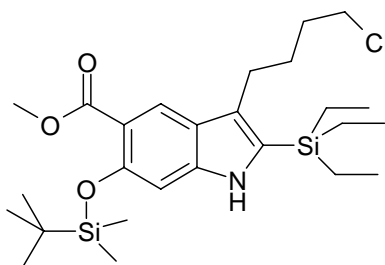
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.17 (s, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.96 (s, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.67 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.90 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.33 (s, 3-H), 7.93 (s, 6-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = -4.69 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.95 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.48 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.00 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.96 (C-5), 104.77 (C-3), 111.09 (C-1), 141.77 (C-6), 153.39 (C-2), 156.67 (C-4), 164.35 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 408 (M+1), 350 (100, M -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>3</sub>Si</b> (407.32)	C	H	N	I
	berechnet	41.0	5.4	3.4	30.9
	gefunden	41.2	5.5	3.3	31.3

### 6.8.3 Synthese von Methyl-6-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(4-chlor-butyl)-2-triethylsilyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**153**)



6.00 g Methyl-4-amino-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-iodbenzoat (**150**, 14.73 mmol), 4.65 g 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**119**, 20.14 mmol, 1.4 Äq), 630 mg Lithiumchlorid (14.86 mmol) und 4.80 g Natriumcarbonat (45.29 mmol, 3 Äq) werden in 50 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 500 mg Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM (**112**, 0.61 mmol, 0.04 Äq) eingetragen und für 10 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Die HPLC zeigt vollständigen Umsatz mit mehreren Nebenprodukten.

Nach dem Abkühlen wird mit 300 ml Eis-Wasser versetzt. Anschließend wird 3x mit 100 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt.

10 g Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Es werden 3.50 g (47.0%) Indol **153** als farbloses Harz erhalten. Zusätzlich werden 2 g eines Gemisches unpolarer Verbindungen isoliert {MOH001/344}.

**R<sub>T</sub>**: 6.03

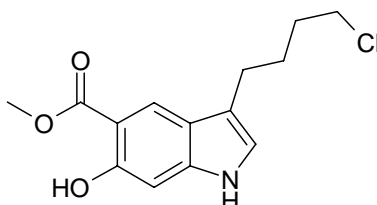
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.19 (s, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.80-0.95 (m, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.99 (s, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58-1.88 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.72 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.76 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.88 (s, 7-H), 7.90 (s, 4-H), 10.40 (bs, -NH) ppm. *J*<sub>10,11</sub> = 7.7 Hz, *J*<sub>12,13</sub> = 6.4 Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = -4.61 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.14 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.31 (-Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.98 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.63 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.26 (C-10), 29.05 (C-11), 32.21 (C-12), 45.18 (C-13), 51.27 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.87 (C-7), 114.55 (C-3), 121.75 (C-4), 122.68 (C-9), 125.60 (C-5), 131.10 (C-2), 141.54 (C-8), 149.95 (C-6), 167.14 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 509 (M), 452 (100, M -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>ClNO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub></b> (509.25)	C	H	N
	berechnet	61.2	8.7	2.7
	gefunden	61.4	9.2	2.8

#### 6.8.4 Synthese von Methyl-3-(4-chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**151**)



3.40 g Methyl-6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(4-chlor-butyl)-2-triethylsilyl-1*H*-indole-5-carboxylat (**153**, 6.66 mmol) werden in 80 ml MeOH gelöst und unter Rühren und Eisbadkühlung 35 ml 2N HCl (70 mmol, 10 Äq) zugetropft. Anschließend wird für 20h bei RT nachgerührt. DC und HPLC zeigen vollständigen Umsatz. Nach Verdünnen mit 100 ml VE-Wasser wird mit NaHCO<sub>3</sub> auf pH = 7-8 gestellt und i.Vak. das MeOH weitgehend abdestilliert. Der wässrige Rückstand wird mit EE extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt.

2.10 g Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Es können 1.40 g (75.0%) des Indol **151** als schwach rosafarbene Kristalle erhalten werden {MOH001/346, 271}.

**R<sub>F</sub>**: 0.24 (CH/EE 3:1)

**R<sub>T</sub>**: 4.67

**Fp**: 78.0-79.2°C

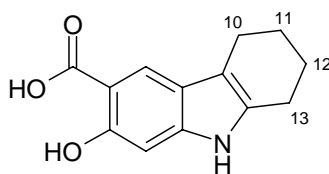
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.70-1.84 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.68 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.35 (bs, -OH), 3.68 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.91 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 6.80 (s, 7-H), 7.08 (d, 2-H), 8.04 (s, 4-H), 10.52 (bs, -NH-) ppm.  $J_{10,11}$  = 7.0 Hz,  $J_{12,13}$  = 6.2 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 23.49 (C-10), 26.77 (C-11), 31.78 (C-12), 45.18 (C-13), 52.05 (-OCH<sub>3</sub>), 96.92 (C-7), 105.01 (C-5), 115.51 (C-3), 120.74 (C-9), 121.37 (C-2), 123.23 (C-4), 141.21 (C-8), 155.88 (C-6), 170.75 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 281 (40, M), 249 (100, M+1 -OCH<sub>3</sub>), 172 (50, M+1 -OCH<sub>3</sub> - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub></b> (281.08)	C	H	N	Cl
	berechnet	59.7	5.7	5.0	12.6
	gefunden	59.5	5.7	4.8	12.5

### 6.8.5 Synthese von 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol-3-carbonsäure (154)



850 mg Methyl-3-(4-chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**151**, 3.0 mmol) werden in 20 ml Dioxan gelöst und unter Rühren und Eisbadkühlung 20 ml 1N NaOH (20.0 mmol, 6 Äq) zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und über Nacht nachgerührt. Nach der DC wird mit 2N HCl neutralisiert und die entstandenen Kristalle abgesaugt und mit

Wasser gewaschen. Die Aufreinigung der Rohausbeute erfolgt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE-Gradient und liefert 300 mg (43%) des Tetrahydrocarbazols (**154**) als leicht beige Kristalle {MOH001/267}.

**R<sub>F</sub>**: 0.36 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.55

**Fp**: 254°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.72-1.86 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.57 (t, 10-H<sub>2</sub>, 5.8 Hz), 2.63 (t, 13-H<sub>2</sub>, 6.0 Hz), 6.68 (s, 7-H), 7.83 (s, 4-H), 10.68 (bs, -NH-), 11.19 (bs, -OH), 13.14 (bs, -CO<sub>2</sub>H) ppm.

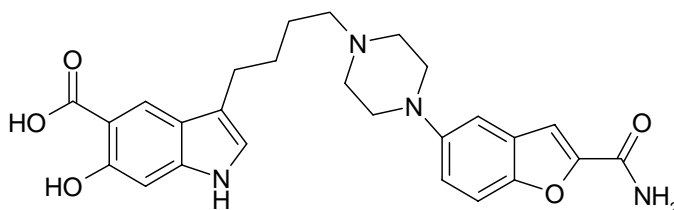
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 20.16 (C-10), 22.47 (C-11 u. C-12), 22.61 (C-13), 96.17 (C-7), 104.74 (C-5), 108.92 (C-3), 119.37 (C-9), 121.35 (C-4), 135.17 (C-2), 140.76 (C-8), 156.38 (C-6), 173.00 (-CO<sub>2</sub>H) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 231 (30, M), 213 (100, M -H<sub>2</sub>O).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>3</sub></b> (231.09)	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>O</b>
	berechnet	67.5	5.7	6.0	20.8
	gefunden	67.3	5.9	5.8	21.2

## 6.9 Herstellung von 3,6-funktionalisierten Indol-5-carbonsäurederivaten

### 6.9.1 Synthese von 3-{4-[4-(2-Carbamyl-benzofuran-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonsäure (**157a**)



200 mg 3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**148**, 0.75 mmol) werden im Reaktionsglas in 1 ml NMP gelöst. Danach werden 210 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 0.85 mmol, 1.1 Äq) und 110 mg DIPEA (0.85 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 4h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach HPLC-MS (unvollständiger Umsatz) wird auf 20 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt. Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 308 mg Rohausbeute werden über präparative HPLC aufgereinigt und liefern 62 mg (17.0%) **157a** als beige Kristalle {MOH001/398}.

**R<sub>T</sub>**: 2.64

**Fp**: 173°C (Zersetzung)

**MS**: 477 (M+1)

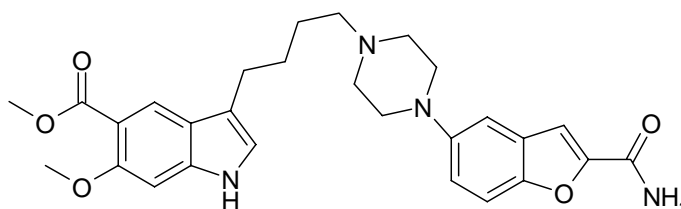
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.66-1.79 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.73 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.01 (t, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.15-3.25 (m, 13-H<sub>2</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.59 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.77 (bd, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>, 9.0 Hz), 6.78 (d, 7-H), 7.08 (s, 2-H), 7.22 (dd, 6c-H), 7.27 (d, 4c-H), 7.43 (d, 3c-H), 7.52 (d, 7c-H), 7.62 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 8.03 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 8.07 (s, 4-H), 10.81 (d, -NH) ppm.  $J_{3c,4c}$  = 0.6 Hz,  $J_{4c,6c}$  = 2.3 Hz,  $J_{6c,7c}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{14ax,14eq}$  = 11.9 Hz,  $J_{15ax,15eq}$  = 12.8 Hz,  $J_{14ax,15ax}$  = 12.1 Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 23.13 (C-12), 23.87 (C-10), 26.61 (C-11), 47.11 (C-15), 50.94 (C-14), 55.34 (C-13), 96.67 (C-7), 105.69 (C-5), 108.43 (C-2c), 109.50 (C-4c), 112.06 (C-6c), 115.10 (C-3), 118.36 (C-7c), 121.04 (C-9), 121.15 (C-2), 123.04 (C-4), 127.67 (C-9c), 141.19 (C-8), 146.66 (C-5c), 149.51 (C-8c), 149.73 (C-2c), 156.63 (-CONH<sub>2</sub>), 159.63 (C-6), 172.97 (-CO<sub>2</sub>H) ppm.

**ESI-MS:** ( $m/z$ ) = 477 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b> C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> *C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> *H <sub>2</sub> O (608.21)	C	H	N
berechnet	55.3	5.1	9.2
gefunden	55.2	5.3	9.2

### 6.9.2 Synthese von Methyl 3-{4-[4-(2-carbamyl-benzofuran-5-yl)piperazin-1-yl]butyl}-6-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**157b**)



200 mg Methyl-3-(4-Chlor-butyl)-6-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**149**, 0.68 mmol) werden im Reaktionsglas in 3 ml NMP gelöst. Danach werden 200 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 0.81 mmol, 1.2 Äq) und 110 mg DIPEA (0.88 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 5h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 20 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt. Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. 1.1g Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt und liefern 221 mg (64.8%) **157b** als beige Kristalle {MOH001/177}.



**R<sub>F</sub>**: 0.24 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.61

**Fp**: 194.5°C (Zersetzung)

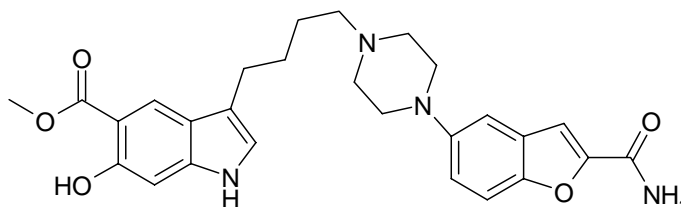
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.68 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 1.76-1.90 (m, 11-H<sub>2</sub>), 2.72 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10-3.28 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.54 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>, 9.7 Hz), 3.70-3.75 (m, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>, 9.0 Hz), 3.77 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.96 (d, 7-H), 7.13 (d, 2-H), 7.21 (dd, 6c-H), 7.27 (d, 4c-H), 7.45 (d, 3c-H), 7.53 (d, 7c-H), 7.60 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.91 (s, 4-H), 8.04 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 10.96 (d, -NH) ppm.  $J_{2,\text{NH}}$  = 1.8 Hz,  $J_{3\text{c},4\text{c}}$  = 0.4 Hz,  $J_{4\text{c},6\text{c}}$  = 2.2 Hz,  $J_{6\text{c},7\text{c}}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{14\text{ax},14\text{eq}}$  = 9.7 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 22.74 (C-12), 23.84 (C-10), 26.76 (C-11), 46.73 (C-15), 50.54 (C-14), 51.27 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.08 (C-13), 55.79 (-OCH<sub>3</sub>), 94.48 (C-7), 108.39 (C-2c), 109.44 (C-4c), 111.98 (C-6c), 112.39 (C-5), 114.87 (C-3), 118.26 (C-7c), 120.44 (C-9), 121.84 (C-2), 122.59 (C-4), 127.64 (C-9c), 140.71 (C-8), 146.53 (C-5c), 149.47 (C-8c), 149.69 (C-2c), 154.74 (C-6), 159.63 (-CONH<sub>2</sub>), 166.73 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 505 (M+1), 473 (M+1 -OCH<sub>3</sub>).

<b>EA: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>*2HCl*H<sub>2</sub>O</b> (594.20)	C	H	N
berechnet	56.5	6.1	9.4
gefunden	56.7	6.0	9.0

### 6.9.3 Synthese von Methyl-3-{4-[4-(2-carbamylbenzofuran-5-yl)piperazin-1-yl]butyl}-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**157c**)



400 mg Methyl-3-(4-chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**151**, 1.42 mmol) werden im Reaktionsglas in 4 ml NMP gelöst. Danach werden 420 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 1.71 mmol, 1.2 Äq) und 240 mg DIPEA (1.86 mmol, 1.3 Äq) zugegeben. Anschließend wird 18h bei 100°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt.

Nach DC-Probe wird auf 30 g Eis getropft und mit 1N HCl neutral gestellt. Nach der Extraktion mit 3x 20 ml EE wird die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. 600 mg Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt und liefern 190 mg (27.3%) **157c** als braunes Öl {MOH001/293}.

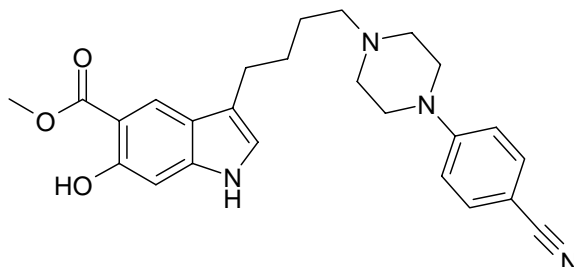
**R<sub>F</sub>**: 0.34 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.99

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.54 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 1.67 (tt, 11-H<sub>2</sub>), 2.38 (t, 13-H<sub>2</sub>), 2.48-2.54 (m, 14a-H<sub>2</sub>, 14b-H<sub>2</sub>), 2.68 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10 (m, 15a-H<sub>2</sub>, 15b-H<sub>2</sub>), 3.88 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.79 (d, 7-H), 7.07 (d, 2-H), 7.14-7.18 (m, 4c-H u. 6c-H), 7.39 (d, 3c-H), 7.46 (d, 7c-H), 7.57 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.99 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 8.04 (s, 4-H), 10.96 (d, -NH) ppm.  $J_{2,\text{NH}}$  = 1.8 Hz,  $J_{3\text{c},4\text{c}}$  = 0.6 Hz,  $J_{4\text{c},6\text{c}}$  = 2.2 Hz,  $J_{6\text{c},7\text{c}}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{11,12}$  = 7.7 Hz,  $J_{12,13}$  = 7.0 Hz,

TFA-Austausch:  $\delta$  = 3.62 (d, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 3.80 (d, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>) ppm.  $J_{14\text{ax},14\text{eq}}$  = 11.6 Hz,  $J_{15\text{ax},15\text{eq}}$  = 12.8 Hz

#### 6.9.4 Synthese von Methyl 3-{4-[4-(4-cyanophenyl)piperazin-1-yl]butyl}-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**157d**)



200 mg Methyl-3-(4-chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**151**, 0.71 mmol) werden im Reaktionsglas in 1.50 ml NMP gelöst. Danach werden 190 mg DIPEA (1,47 mmol, 2 Äq) und 150 mg *N*-(4-Cyano-phenyl)-piperidin (**124**, 0.80 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 20h bei 90°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. DC und HPLC zeigen nicht vollständigen Umsatz. Es wird auf 30 g Eis gegeben und mit 2x 20 ml EE Extrahiert. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. 350 mg Rückstand werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit EE aufgereinigt. 185 mg (60.3%) **157d** werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl das Hydrochlorid gefällt. Nach Absaugen und Trocknen an der Luft erhält man 98.6 mg (30.0%) leicht beige Kristalle {MOH001/353}.

**R<sub>F</sub>**: 0.35 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.41

**Fp**: 219°C (Zersetzung)

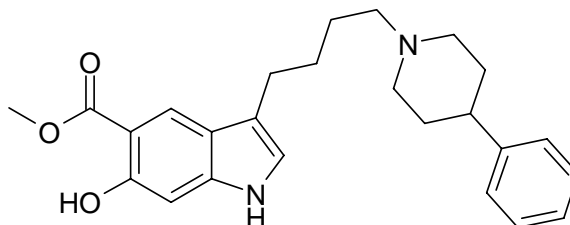
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.60-1.92 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.70 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.00-3.22 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.37 (bt, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.53 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.92 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04 (bd, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>), 6.83 (s, 7-H), 7.11 (d, 2c-H u. 6c-H), 7.14 (bs, 2-H), 7.65 (d, 3c-H u. 5c-H), 8.04 (s, 4-H), 11.01 (d, -NH), 11.32 (bs, -N<sup>+</sup>H<sub>pip</sub>) ppm. *J*<sub>2,NH</sub> = 2.0 Hz, *J*<sub>2c,3c</sub> = 9.0, Hz, *J*<sub>5c,6c</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>10,11</sub> = 7.3 Hz, *J*<sub>14ax,14eq</sub> = 11.5 Hz, *J*<sub>15ax,15eq</sub> = 13.5 Hz, *J*<sub>14ax,15ax</sub> = 11.9 Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 22.74 (C-12), 23.81 (C-10), 26.66 (C-11), 43.51 (C-14), 50.00 (C-15), 52.09 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.08 (C-13), 97.01 (C-7), 99.65 (C-4c), 105.08 (C-5), 114.69 (C-2c u. C-6c), 115.23 ( $-\text{CN}$ ), 119.66 (C-3), 120.71 (C-2), 121.32 (C-9), 123.45 (C-4), 133.42 (C-3c u. C-5c), 141.24 (C-8), 152.03 (C-1c), 155.87 (C-6), 170.74 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:** ( $m/z$ ) = 433 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1\frac{1}{2}\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (495.19)	C	H	N
berechnet	60.5	6.2	11.3
gefunden	60.7	6.4	11.1

### 6.9.5 Synthese von Methyl-6-hydroxy-3-[4-(4-phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-1*H*-indol-5-carboxylat (**157e**)



200 mg Methyl-3-(4-chlor-butyl)-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**151**, 0.71 mmol) werden im Reaktionsglas in 4 ml MeCN gelöst. Danach werden 70 mg  $\text{NaHCO}_3$  (0,83 mmol, 1.2 Äq) und 130 mg 4-Phenyl-piperidin-1-yl (**156**, 0.81 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 20h bei 80°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe werden 30 mg NaI (0.20 mmol, 0.3 Äq) zugegeben und 5h bei 80°C gerührt. Nachdem kein weiterer Reaktionsfortschritt eintritt wird abgekühlt und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird zwischen 20 ml Wasser und 20 ml EE verteilt, die organische Phase abgetrennt, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. 320 mg Rückstand werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit EE aufgereinigt.

223 mg (77.2%) **157e** werden in Aceton gelöst und mit 1N HCl das Hydrochlorid gefällt. Nach Absaugen und Trocknen an der Luft erhält man 133 mg (42.0%) leicht beige Kristalle {MOH001/352}.

**R<sub>F</sub>**: 0.25 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.63

**Fp**: 226.5°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.68 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 1.78-1.86 (m, 11-H<sub>2</sub>), 1.94 (bd, 15a-H<sub>eq</sub> u. 15b-H<sub>eq</sub>), 2.05-2.15 (m, 15a-H<sub>ax</sub> u. 15b-H<sub>ax</sub>), 2.71 (t, 10-H<sub>2</sub>), 2.77-2.85 (m, 16-H<sub>2</sub>), 2.95-3.05 (m, 14a-H<sub>ax</sub> u. 14b-H<sub>ax</sub>), 3.06-3.12 (tt, 13-H<sub>2</sub>), 3.52 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 3.92 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.82 (s, 7-H), 7.13 (d, 2-H), 7.21-7.26 (m, 2c-H, 4c-H, 6c-H), 7.31-7.36 (m, 3c-H, 5c-H), 8.05 (s, 4-H), 10.49 (bs, -OH), 10.56 (bs, -N<sup>+</sup>H), 10.94 (bs, -NH) ppm.

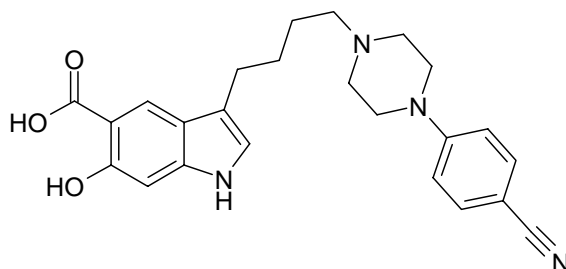
$J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{12,13}$  = 5.3 Hz,  $J_{14ax,14eq}$  = 11.4 Hz,  $J_{15ax,15eq}$  = 13.8 Hz,  $J_{15ax,16ax}$  = 12.4 Hz,  $J_{15eq,16ax}$  = 3.3 Hz,  $J_{14ax,15ax}$  = 12.8 Hz,  $J_{14eq,15ax}$  = 3.4 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 22.83 (C-11), 23.74 (C-10), 26.61 (C-12), 29.97 (C-15), 38.80 (C-16), 51.69 (C-14), 51.94 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.57 (C-13), 96.90 (C-7), 105.03 (C-5), 115.16 (C-3), 120.62 (C-4c), 121.24 (C-9), 123.32 (C-2), 126.36 (C-3c u. C-5c), 128.37 (C-2c u. C-6c), 141.17 (C-8), 144.12 (C-1c), 155.79 (C-6), 170.61 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 406 (20, M), 174 (100, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N).

<b>EA: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*HCl*H<sub>2</sub>O</b> (460.21)	C	H	N
berechnet	65.2	7.2	6.1
gefunden	65.6	7.2	6.1

### 6.9.6 Synthese von 3-{4-[4-(4-Cyano-phenyl)-piperidin-1-yl]-butyl}-6-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**157g**)



150 mg Methyl-3-{4-[4-(4-cyano-phenyl)-piperidin-1-yl]-butyl}-6-hydroxy-1*H*-indole-5-carboxylat (**157d**, 0.35 mmol) werden im Reaktionsglas in 3 ml Dioxan in Lösung gebracht. Danach werden 1.10 ml 1N NaOH (1.10 mmol, 3 Äq) unter Rühren und Eisbadkühlung zugegeben. Die HPLC nach 24h Rühren bei RT zeigt nicht vollständigen Umsatz mit wenig Nebenprodukt. Nach Zugabe von 5 ml 1N HCl wird an der Gefriertrocknung vom Lösemittel befreit und 170 mg Rückstand über präparative HPLC aufgereinigt. Es werden 62.5 mg (33.0%) der freien Säure **157g** als TFA-Salz in farblosen Kristallen erhalten {MOH001/365, 407}.

**R<sub>T</sub>**: 3.04

**Fp**: 218°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.65-1.86 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.76 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.10-3.28 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.59 (bd, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 4.07 (bd, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 6.82 (s, 7-H), 7.09 (s, 2-H), 7.12 (d, 2c-H u. 6c-H), 7.65 (d, 3c-H u. 5c-H), 8.09 (s, 4-H), 10.80 (d, -NH) ppm.  $J_{2,\text{NH}}$  = 2.0 Hz,  $J_{2\text{c},3\text{c}}$  = 9.0, Hz,  $J_{5\text{c},6\text{c}}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{14\text{ax},14\text{eq}}$  = 8.8 Hz,  $J_{15\text{ax},15\text{eq}}$  = 9.9 Hz.

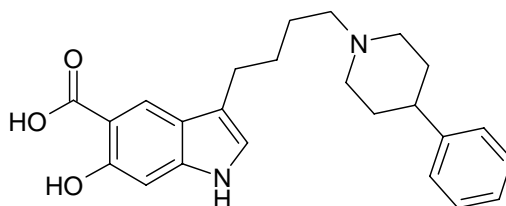
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 23.08 (C-12), 23.79 (C-10), 26.53 (C-11), 43.83 (C-14), 50.38 (C-15), 55.38 (C-13), 96.64 (C-7), 99.71 (C-4c), 102.25 (C-5), 105.55 (C-3), 114.65 (C-2c u. C-6c), 115.09 (-CN), 121.03 (C-9),

121.09 (C-2), 122.98 (C-4), 133.32 (C-3c u. C-5c), 141.18 (C-8), 151.93 (C-1c), 156.55 (C-6), 172.83 (-COOH) ppm.

**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 419 (100,  $M+1$ ), 401 (15,  $M+1 - H_2O$ ), 375 (30,  $M+1 - CO_2$ ).

<b>EA:</b> $C_{24}H_{26}N_4O_3 \cdot C_2HF_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (541.20)	C	H	N
berechnet	57.7	5.2	10.3
gefunden	58.3	5.7	9.6

### 6.9.7 Synthese von 6-Hydroxy-3-[4-(4-phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-1H-indol-5-carbonsäure (**157h**)



200 mg Methyl-6-hydroxy-3-[4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-butyl]-1H-indole-5-carboxylat (**157e**, 0.49 mmol) werden im Reaktionsglas in 3 ml Dioxan in Lösung gebracht. Danach werden 1.50 ml 1N NaOH (1.50 mmol, 3 Äq) unter Rühren und Eisbadkühlung zugegeben. Die HPLC nach 24h Rühren bei RT zeigt nicht vollständigen Umsatz mit wenig Nebenprodukt.

Nach Zugabe von 5 ml 1N HCl wird an der Gefriertrocknung vom Lösemittel entfernt und 200 mg Rückstand über präparative HPLC aufgereinigt. Es werden 63.0 mg (33.0%) der freien Säure **157h** als farblose Kristalle erhalten {MOH001/364}.

**R<sub>T</sub>:** 3.28

**Fp:** 270.8°C (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , TFA-Austausch):  $\delta$  = 1.64-1.86 (m, 11- $\text{H}_2$  u. 12- $\text{H}_2$ ), 1.85-1.97 (m, 15a- $\text{H}_{\text{ax}}$  u. 15b- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.03 (bd, 15a- $\text{H}_{\text{eq}}$  u. 15b- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 2.76 (t, 10- $\text{H}_2$ ), 2.80-2.90 (m, 16- $\text{H}_2$ ), 3.00-3.11 (m, 14a- $\text{H}_{\text{ax}}$  u. 14b- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 3.17 (t, 13- $\text{H}_2$ ), 3.59 (bd, 14a- $\text{H}_{\text{eq}}$  u. 14b- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 6.81 (s, 7-H), 7.10 (s, 2-H), 7.20-7.28 (m, 2c-H, 4c-H, 6c-H), 7.31-7.39 (m, 3c-H, 5c-H), 8.05 (s, 4-H) ppm.

$J_{10,11} = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{12,13} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{14\text{ax},14\text{eq}} = 13.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{15\text{ax},15\text{eq}} = 13.3 \text{ Hz}$ ,

$J_{15\text{eq},16\text{ax}} = 3.3 \text{ Hz}$ .

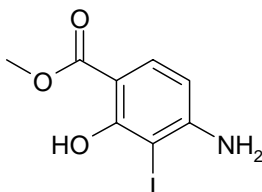
**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 393 ( $\text{M}+1$ ), 349 ( $\text{M}+1 -\text{CO}_2$ ).

<b>EA: <math>\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}</math> (410.22)</b>	C	H	N
berechnet	70.2	7.4	6.8
gefunden	70.2	7.4	7.0



## 6.10 Herstellung von 3-Alkyl-4-hydroxy-indol-5-carbonsäuren

### 6.10.1 Synthese von Methyl-4-amino-2-hydroxy-3-iodbenzoat (**108**)



5.00 g Methyl-4-amino-2-hydroxybenzoat (**107**, 29.91 mmol) werden in 300 ml MeOH gelöst und 8.50 g NaHCO<sub>3</sub> (101.2 mmol, 3.3 Äq) zugegeben. Danach wird das Reaktionsgut im Stickstoffstrom auf -78°C abgekühlt und 10.5 g Benzyl-trimethylammonium-dichloriodat (**105**, 30.17 mmol) innerhalb 2h in kleinen Portionen zugegeben. Über Nacht (18h) rührt die Reaktion bis RT erreicht ist. Nach DC-Probe wird i.Vak. auf ca. 100 ml eingeeengt und mit ca. 50 ml Eiswasser versetzt und mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung entfärbt. Mit 2N HCl wird auf pH = 7 eingestellt und die entstandene Fällung abgesaugt. Nach Waschen mit VE-Wasser/MeOH 1:1 und Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 50°C können 6.90 g (78.4%) 4-Amino-2-hydroxy-3-iod-methylbenzoat (**108**) als beigefarbene Kristalle erhalten werden {MOH001/273}.

**R<sub>F</sub>**: 0.48 (CH/EE 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 3.76

**Fp**: 165-168°C

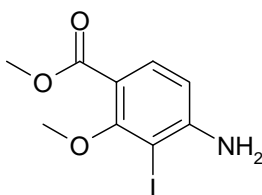
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.84 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.28 (bs, -NH<sub>2</sub>), 6.34 (d, 5-H), 7.50 (d, 6-H) 11.83 (bs, -OH) ppm. *J*<sub>5,6</sub> = 8.6 Hz.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 51.91(-\text{CO}_2\text{CH}_3)$ , 70.68 (C-3), 99.63 (C-1), 105.91 (C-5), 130.02 (C-6), 155.40 (C-4), 161.60 (C-2), 169.52 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:** ( $m/z$ ) = 294 ( $M+1$ )

<b>EA:</b>	<b><math>\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}_3</math></b>	(292.95)	C	H	N	I	O
	berechnet		32.8	2.8	4.8	43.3	16.4
	gefunden		32.7	3.2	4.6	43.0	16.4

### 6.10.2 Synthese von Methyl-4-amino-3-iod-2-methoxybenzoat (**102**)



6.35 g Methyl-4-amino-2-hydroxy-3-iodbenzoat (**108**, 21.7 mmol) werden in 120 ml Aceton gelöst und unter Rühren 1.5 g zerstoßene KOH-Plätzchen (24.9 mmol, 1.2 Äq) zugegeben. Nach Zugabe von 3.00 g DMS (23.8 mmol, 1.1 Äq) wird 5h am Rückfluss gerührt. Das DC zeigt vollständigen Umsatz. Nach Filtration wird i.Vak. eingengt, der Rückstand kann aus Ether mit PE kristallisiert werden. 5.80 g (86.6%) Methyl-4-amino-3-iod-2-methoxybenzoat (**102**) werden als leicht gelbe Kristalle erhalten {MOH001/351}.

**R<sub>F</sub>**: 0.63 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.41

**Fp**: 108-110.5°C

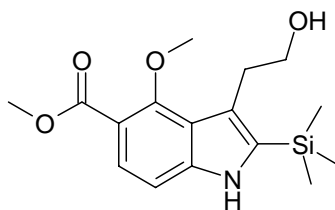
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 3.71$  (s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.07 (bs,  $-\text{NH}_2$ ), 6.55 (d, 5-H), 7.57 (d, 6-H) ppm.  $J_{5,6} = 8.6$  Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 51.26(-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.92 (-OCH<sub>3</sub>) 81.68 (C-3), 108.87 (C-1), 110.27 (C-5), 132.37 (C-6), 154.28 (C-4), 161.03 (C-2), 164.14 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS:** (m/z) = 307 (90, M), 276 (100, M - OCH<sub>3</sub>).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>3</sub></b> (306.97)	C	H	N	I
	berechnet	35.2	3.3	4.5	41.3
	gefunden	35.2	3.4	4.4	41.5

### 6.10.3 Synthese von Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-2-(triethylsilyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**113**)



1.00 g Methyl-4-amino-3-iod-2-methoxybenzoat (**102**, 3.26 mmol), 0.72 mg 4-Hydroxy-1-trimethylsilyl-but-1-in (**110**, 5.00 mmol, 1.5 Äq), 135 mg Lithiumchlorid (3.20 mmol) und 1.80 g Natriumcarbonat (16.98 mmol, 5 Äq) werden in 40 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 250 mg Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM (**112**, 0.31 mmol, 0.10 Äq) eingetragen und für 10 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt. Das DC zeigt vollständigen Umsatz mit Nebenprodukten. Nach Abkühlen wird i.Vak. eingengt und der Rückstand 5x mit je 10 ml EE im Ultraschallbad behandelt und die Org. Phase filtriert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Es werden 660 mg (63.1%) Indol **113** als farbloses Harz erhalten. Die HPLC-MS entspricht der Silyl-Verbindung. {MOH001/115}

**R<sub>F</sub>**: 0.38 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 3.60

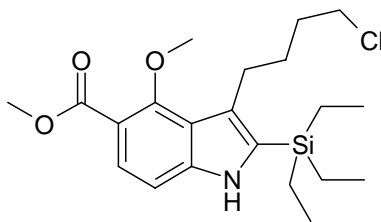
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 0.37 (s, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.01 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.54 (t, 11-H<sub>2</sub>), 3.82 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.63 (t, -OH), 7.15 (d, 7-H), 7.49 (d, 6-H), 10.88 (bs, NH) ppm.  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz  $J_{10,11}$  = 7.8 Hz,  $J_{10,OH}$  = 5.3 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = -0.38 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 30.68 (C-10), 51.45 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.67 (-OCH<sub>3</sub>), 63.46 (C-11), 107.21 (C-7), 111.96 (C-5), 121.23 (C-3), 121.39 (C-9), 124.33 (C-6), 135.37 (C-2), 142.86 (C-8), 156.01 (C-4), 166.48 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 321 (40, M), 290 (100, M -CH<sub>2</sub>OH).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Si</b> (321.14)	C	H	N
	berechnet	59.8	7.2	4.3
	gefunden	60.0	7.6	4.0

#### 6.10.4 Synthese von Methyl-3-(4-Chlor-butyl)-2-(triethylsilyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**160**)



2.00 g Methyl-4-amino-3-iodo-2-methoxybenzoat (**102**, 6.51 mmol), 2.30 g 6-Chlor-1-triethylsilyl-hex-1-in (**119**, 9.96 mmol, 1.5 Äq), 280 mg Lithiumchlorid (6.60 mmol) und 2.10 g Natriumcarbonat (19.80 mmol, 3 Äq) werden in 20 ml trockenem DMF vorgelegt. Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 250 mg Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x DCM (**112**, 0.31 mmol, 0.05 Äq) eingetragen und für 6 h auf 100°C Ölbadtemperatur erhitzt.

Das DC zeigt vollständigen Umsatz mit Nebenprodukten. Nach Abkühlen wird mit 200 ml kalter 0.25 N HCl versetzt. Anschließend wird 3x mit 70 ml MTBE extrahiert, wobei im letzten Extraktionsschritt über Celite® filtriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. 3.0 g Rohausbeute werden über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Es werden 1.90 g (71.2%) Indol **160** als farbloses Harz erhalten. Die HPLC-MS entspricht der Silyl-Verbindung {MOH001/326}.

**R<sub>F</sub>**: 0.70 (EE/CH 1:1)

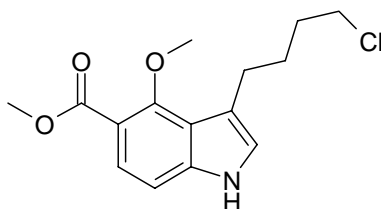
**R<sub>T</sub>**: 5.60

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 0.83 – 0.98 (m, -Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 1.60-1.90 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.79 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.81 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.15 (d, 7-H), 7.48 (d, 6-H), 10.76 (bs, NH) ppm.

$J_{6,7} = 8.4$  Hz  $J_{10,11} = 8.0$  Hz,  $J_{12,13} = 6.4$  Hz.

**EI-MS**: (m/z) = 409 (100, M), 332 (80, M -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>3</sub>Si</b> (409.18)	C	H	N
	berechnet	61.1	7.8	3.3
	gefunden	61.1	7.7	3.0

**6.10.5 Synthese von Methyl-3-(4-chlor-butyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**158**)**

1.80 g Methyl-3-(4-Chlor-butyl)-2-(triethylsilyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**160**, 4.39 mmol) werden in 30 ml MeOH gelöst und unter Rühren und Eisbadkühlung 11 ml 2N HCl (22 mmol, 5 Äq) zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei RT nachgerührt.

Das DC zeigt vollständigen Umsatz. Im Eisbad wird mit 1N NaOH auf pH = 7 eingestellt und i.Vak. eingengt. Anschließend wird in 50 ml Wasser aufgenommen und mit EE extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Man erhält 1.00 g (77.0%) desilyliertes Indol **158** als farbloses Pulver {MOH001/330}.

**R<sub>F</sub>**: 0.40 (EE/CH 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 4.32

**Fp**: 105-106.2°C

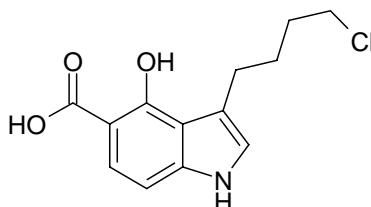
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.77-1.84 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.82 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.67 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.81 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.13-7.16 (m, 2-H u. 7-H), 7.49 (d, 6-H), 11.21 (bs, -NH-) ppm.  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.0 Hz,  $J_{12,13}$  = 6.2 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 25.13 (C-10), 27.70 (C-11), 31.93 (C-12), 45.29 (C-13), 51.45 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.67 (-OCH<sub>3</sub>), 107.46 (C-7), 112.31 (C-5), 115.51 (C-3), 120.36 (C-6), 123.46 (C-9), 123.86 (C-2), 140.74 (C-8), 156.04 (C-4), 166.45 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 295 (50, M), 218 (100, M - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b> C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub> (295.10)	C	H	N	Cl
berechnet	60.9	6.1	4.7	11.9
gefunden	59.8	5.9	4.4	10.9

#### 6.10.6 Synthese von 3-(4-Chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-benzoesäure (**159**)



1.00 g Methyl-3-(4-Chlor-butyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**158**, 3.38 mmol) werden in 20 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 7.0 ml einer Lösung von BBr<sub>3</sub> in DCM (1M, 7.0 mmol, 2 Äq) zu und rührt anschließend 48h bei RT. Nach DC Probe wird auf 50 ml Eis-Wasser gegeben und mit 20 ml DCM verdünnt.

Nach Abtrennung der organischen Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Man erhält 600 mg (66.3%) 3-(4-Chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**159**) als farbloses Pulver {MOH001/198, 401}.

**R<sub>F</sub>**: 0.59 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 4.03

**Fp**: 143.4°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.76 – 1.86 (m, 11-H<sub>2</sub> + 12-H<sub>2</sub>), 2.90 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.61 (t, 13-H<sub>2</sub>), 6.89 (d, 7-H), 6.94 (bd, 2-H), 7.51 (d, 6-H), 9.28 (bs, -OH), 9.44 (bs, -COOH), 11.95 (s, -NH-) ppm.

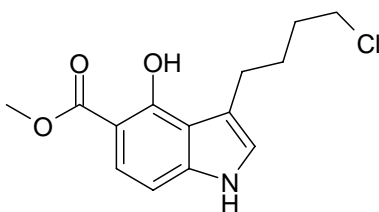
$J_{6,7} = 8.7$  Hz,  $J_{10,11} = 7.0$  Hz,  $J_{12,13} = 6.4$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 25.22 (C-10), 27.94 (C-11), 31.73 (C-12), 45.30 (C-13), 101.04 (C-7), 103.78 (C-5), 115.27 (C-3), 116.68 (C-6), 121.77 (C-9), 122.35 (C-2), 141.14 (C-8), 158.89 (C-4), 173.68 (-COOH) ppm.

**EI-MS:** (m/z) = 267 (50, M), 249 (30, M -H<sub>2</sub>O), 231 (40, M -Cl), 221 (80, M -CO<sub>2</sub>), 185 (100, M -Cl -CO<sub>2</sub>), 172 (95, M -CO<sub>2</sub> -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl), 146 (50).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub></b> (267.07)	C	H	N
	berechnet	58.3	5.3	5.2
	gefunden	58.9	5.6	5.0

#### 6.10.7 Synthese von Methyl-3-(4-chlor-butyl)-4-hydroxy-1H-indol-5-carboxylat (161)



1.00 g Methyl-3-(4-chlor-butyl)-4-methoxy-1H-indol-5-carbonsäure (**158**, 3.38 mmol) werden in 20 ml trockenem DCM gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 3.5 ml einer Lösung von 9-Br-BBN in DCM (1M, 3.5 mmol) zu und rührt anschließend 18h bis RT erreicht ist. Eine HPLC-MS bestätigt den Umsatz. Es wird auf 50 ml Eis-Wasser gegeben und mit 20 ml DCM verdünnt.



Nach Abtrennung der organischen Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient aufgereinigt. Man erhält 930 mg (98.0%) Methyl-3-(4-chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**161**) als farbloses Pulver {MOH001/373}.

**R<sub>T</sub>**: 4.88

**Fp**: 99.2-101.8°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.73 – 1.84 (m, 11-H<sub>2</sub> + 12-H<sub>2</sub>), 2.86 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.65 (t, 13-H<sub>2</sub>), 3.87 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.88 (d, 7-H), 7.04 (bd, 2-H), 7.44 (d, 6-H), 11.17 (bs, -OH), 11.63 (s, -NH) ppm.

$J_{2,\text{NH}} = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $J_{6,7} = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $J_{10,11} = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{12,13} = 6.4 \text{ Hz}$ .

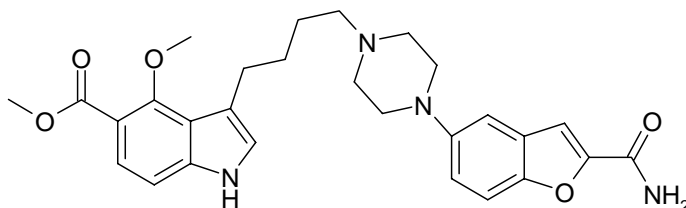
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 25.13 (C-10), 27.81 (C-11), 31.64 (C-12), 45.18 (C-13), 51.79 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 100.57 (C-5), 104.21 (C-7), 115.19 (C-9), 116.78 (C-3), 121.63 (C-6), 121.93 (C-2), 141.10 (C-8), 158.20 (C-4), 171.34 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 281 (80, M), 249 (60, M -OCH<sub>3</sub>), 221 (100, M -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172 (80, M -OCH<sub>3</sub> -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl).

<b>EA:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub></b> (281.08)	C	H	N
	berechnet	56.1	6.1	4.7
	gefunden	56.3	6.5	4.1

## 6.11 Herstellung weiterer 3,4-funktionalisierter Indol-5-carboxylate und Decarboxylierungsprodukte

### 6.11.1 Synthese von Methyl-3-{4-[4-(2-Carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methoxy-1*H*-indole-5-carboxylat (**157i**)



300 mg Methyl-3-(4-chlor-butyl)-4-methoxy-1*H*-indol-5-carboxylat (**158**, 1.01 mmol) werden im Reaktionsglas in 5 ml NMP gelöst. Danach gibt man 300 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 1.22 mmol, 1.2 Äq) und 170 mg DIPEA (1.31 mmol, 1.3 Äq) zu. Anschließend wird 4h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach DC-Probe wird auf 50 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt. Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft. Die Rohausbeute wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH 9:1) aufgereinigt. Es können 309 mg (60.4%) **157i** als beige Kristalle erhalten werden.

Anschließend wird in Aceton gelöst und mit 1N HCl das Hydrochlorid gebildet, abgesaugt und an der Luft getrocknet {MOH001/176}.

**R<sub>F</sub>**: 0.23 (EE/MeOH 8:2)

**R<sub>T</sub>**: 2.85

**Fp**: 262.0°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.64-1.90 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.84 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.06-3.24 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.50-3.60 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.68-3.77 (bd, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>), 3.81 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.14 (d, 7-H), 7.17-7.27 (m, 2-H, 4c-H, 6c-H), 7.43 (d, 3c-H, 0.7 Hz), 7.46-7.55 (m, 6-H, 7c-H), 7.59 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 8.02 (bs, -CONH<sub>b</sub>),

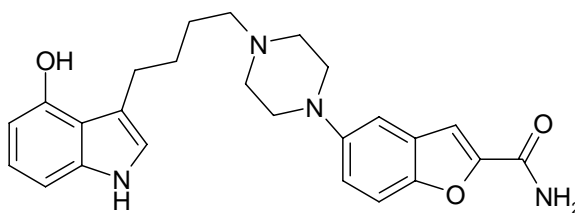
10.78 (bs,  $-N^+H_{\text{pip}}$ ), 11.27 (d,  $-NH$ ) ppm.  $J_{2,\text{NH}} = 2.0$  Hz,  $J_{6,7} = 8.6$  Hz,  $J_{6\text{c},7\text{c}} = 9.0$  Hz,  $J_{10,11} = 7.3$  Hz,  $J_{14\text{ax},14\text{eq}} = 8.0$  Hz,  $J_{15\text{ax},15\text{eq}} = 9.0$  Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 22.79$  (C-12), 25.35 (C-10), 27.51 (C-11), 46.74 (C-15), 50.57 (C-14), 51.37 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.22 (C-13), 62.65 ( $-\text{OCH}_3$ ), 107.42 (C-7), 108.39 (C-2c), 109.44 (C-4c), 111.97 (C-6c), 112.30 (C-5), 115.16 (C-3), 118.25 (C-7c), 120.25 (C-9), 123.58 (C-6), 123.80 (C-2), 127.65 (C-9c), 140.71 (C-8), 146.63 (C-5c), 149.45 (C-8c), 149.68 (C-2c), 155.90 (C-4), 159.65 ( $-\text{CONH}_2$ ), 166.40 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**APCI-MS:** ( $m/z$ ) = 505 ( $M+1$ ).

<b>EA:</b>	<b><math>\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}</math></b> (549.22)	C	H	N	O
	berechnet	61.1	6.2	10.1	16.0
	gefunden	60.7	6.3	9.7	16.3

#### 6.11.2 Synthese von Methyl-3-{4-[4-(2-Carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methoxy-1*H*-indole-5-carboxylat (162a)



140 mg 3-(4-Chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**159**, 0.52 mmol) werden im Reaktionsglas in 1 ml NMP gelöst. Danach werden 180 mg 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carboxamid (**32**, 0.73 mmol, 1.4 Äq) und 70 mg DIPEA (0.54 mmol) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 130°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Nach HPLC-MS wird auf 20 g Eis getropft und die entstandene Fällung abgesaugt. Die Trocknung erfolgt über Nacht an der Luft.

210 mg Rohausbeute werden über präparative HPLC aufgereinigt. Es können 78 mg (26.0%) **162a** als TFA-Salz in beigen Kristallen erhalten werden {MOH001/406}.

**R<sub>T</sub>**: 3.67

**Fp**: 130.4°C (Zersetzung)

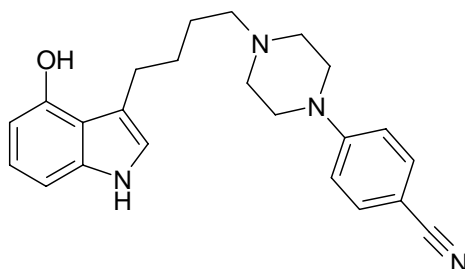
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.66-1.80 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 2.85 (t, 10-H<sub>2</sub>), 2.98 (t, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>), 3.10-3.30 (m, 13-H<sub>2</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.59 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 3.78 (bd, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>), 6.31 (dd, 5-H), 6.72 (m, 6-H u. 7-H), 6.92 (d, 2-H), 7.20-7.30 (m, 4c-H u. 6c-H), 7.45 (d, 3c-H), 7.54 (m, 7c-H), 7.65 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 8.08 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 9.29 (bs, -OH), 9.68 (bs, -N<sup>+</sup>H<sub>pip</sub>), 10.61 (d, -NH) ppm.  $J_{2,NH}$  = 1.8 Hz,  $J_{6,7}$  = 8.0 Hz,  $J_{6c,7c}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.0 Hz,  $J_{14ax,14eq}$  = 12.8 Hz,  $J_{15ax,15eq}$  = 12.2 Hz,  $J_{14ax,15ax}$  = 12.2 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 22.82 (C-12), 25.69 (C-10), 27.93 (C-11), 47.04 (C-15), 50.83 (C-14), 55.44 (C-13), 102.61 (C-7), 102.82 (C-4c), 108.46 (C-5), 109.51 (C-3c), 112.08 (C-6c), 114.07 (C-3), 116.36 (C-9), 118.38 (C-7c), 120.54 (C-6), 121.68 (C-2), 127.69 (C-9c), 138.66 (C-8), 146.62 (C-5c), 149.53 (C-8c), 149.74 (C-2c), 151.75 (C-4), 159.71 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 433 (M+1).

<b>EA: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>*C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>*2H<sub>2</sub>O (582.23)</b>	C	H	N
berechnet	55.6	5.7	9.6
gefunden	55.2	5.7	9.4

### 6.11.3 Synthese von 3-{4-[4-(4-Cyanophenyl)-piperidin-1-yl]-butyl}-4-hydroxy-1*H*-indol (**162b**)



250 mg Methyl-3-(4-chlor-butyl)-4-hydroxy-1*H*-indol-5-carbonsäure (**161**, 0.89 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 370 mg DIPEA (2.90 mmol, 3 Äq) und 225 mg 4-(4-Cyano-phenyl)-piperidin-1-yl-Hydrochlorid (**124**, 1.01 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 7h bei 100°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Die HPLC zeigt komplexes Gemisch mit Hauptprodukt bei 3.07 min.

Nach Versetzen mit 30 g Eis wird mit 1N HCl auf pH = 6 eingestellt und die entstandene Fällung abgesaugt und für 20h bei RT getrocknet. 380 mg Rückstand werden über präparative HPLC aufgereinigt. Man erhält 126 mg (36.1%) **162b** als leicht beige Kristalle {MOH001/377}.

**R<sub>T</sub>**: 3.07

**Fp**: 217.5-220.8°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.44-1.58 (tt, 12-H<sub>2</sub>), 1.60-1.75 (tt, 11-H<sub>2</sub>), 2.33 (t, 13-H<sub>2</sub>), 2.45 (t, 14a-H<sub>2</sub>, 14b-H<sub>2</sub>), 2.81 (t, 10-H<sub>2</sub>), 3.30 (m, 15a-H<sub>2</sub>, 15b-H<sub>2</sub>), 6.27 (dd, 5-H), 6.70-6.82 (m, 6-H u. 7-H), 6.85 (d, 2-H, 2.0 Hz), 6.99 (d, 2c-H u. 6c-H), 7.55 (d, 3c-H u. 5c-H), 9.10 (s, -OH), 10.47 (bs, -NH) ppm.  $J_{2c,3c}$  = 9.0, Hz,  $J_{5c,6c}$  = 9.0 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $J_{11,12}$  = 7.0 Hz,  $J_{12,13}$  = 7.5 Hz.

TFA-Austausch:  $\delta$  = 3.07-3.24 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 15a-H<sub>ax</sub>, 15b-H<sub>ax</sub>), 3.57 (bd, 14a-H<sub>eq</sub>, 14b-H<sub>eq</sub>), 4.07 (bd, 15a-H<sub>eq</sub>, 15b-H<sub>eq</sub>) ppm.  $J_{14ax,14eq}$  = 8.6 Hz,  $J_{15ax,15eq}$  = 10.6 Hz.

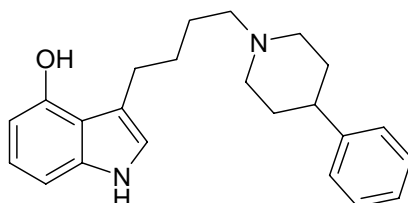
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 25.95 (C-12), 26.14 (C-10), 28.85 (C-11), 46.25 (C-15), 52.24 (C-14), 57.68 (C-13), 97.99 (C-4c), 102.48 (C-7) 102.66 (C-5), 113.80 (C-2c u. C-6c), 114.97 (-CN), 116.44 (C-3), 119.85 (C-9), 120.31 (C-6), 121.43 (C-2), 133.11 (C-3c u. C-5c), 138.54 (C-8), 151.74 (C-1c), 153.08 (C-1c) ppm.

**EI-MS:** ( $m/z$ ) = 374 (60, M), 200 (100,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3$ ).

**EA:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (392.22)

	C	H	N
berechnet	73.8	7.0	15.0
gefunden	71.6	7.4	13.5

#### 6.11.4 Synthese von 4-Hydroxy-3-[4-(4-phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-1H-indol (162c)



200 mg Methyl-3-(4-Chlor-butyl)-6-hydroxy-1H-indol-5-carbonsäure (**161**, 0.71 mmol) werden im Reaktionsglas in 2 ml NMP gelöst. Danach werden 280 mg Hünigbase (2.17 mmol, 3 Äq) und 125 mg 4-Phenyl-piperidin-1-yl (**156**, 0.78 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird 6h bei 100°C Heizblocktemperatur im verschlossenen Glas gerührt. Die HPLC zeigt komplexes Gemisch mit Hauptprodukt bei 3.31 min.

Nach Versetzen mit 30 g Eis wird die entstandene Fällung abgesaugt und für 20h bei RT getrocknet. 250 mg Rückstand werden über präparative HPLC aufgereinigt. Man erhält 111 mg (33.2%) **162c** als TFA-Salz in leicht beigen Kristallen {MOH001/376}.

**R<sub>T</sub>**: 3.31

**Fp**: 199.5°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.64-1.84 (m, 11-H<sub>2</sub> u. 12-H<sub>2</sub>), 1.86-2.16 (m, 15a-H<sub>2</sub> u. 15b-H<sub>2</sub>), 2.72-2.94 (m, 13-H<sub>2</sub>, 14a-H<sub>ax</sub>, 14b-H<sub>ax</sub>, 16-H), 3.51 (bd, 14a-H<sub>eq</sub> u. 14b-H<sub>eq</sub>), 6.83-6.90 (m, 2-H, 5-H, 7-H), 7.18-7.36 (m, 6-H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.03 (bs, -OH), 10.83 (bs, -NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 22.25 (C-11), 24.91 (C-10), 27.60 (C-12), 29.30 (C-15), 38.69 (C-16), 51.82 (C-14), 56.09 (C-13), 102.56 (C-7), 102.69 (C-5), 114.38 (C-3), 115.89 (C-9), 119.93 (C-6), 121.53 (C-4c), 125.89 (C-2c u. C-6c), 125.97 (C-2), 127.88 (C-3c u. C5c), 138.23 (C-8), 143.56 (C-1c), 150.81 (C-4) ppm.

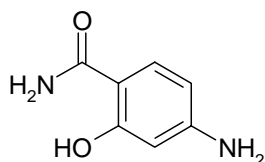
**ESI-MS**: (m/z) = 349 (M+1).

**EA**: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O\*C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>\*½H<sub>2</sub>O (471.22)

	C	H	N	O
berechnet	63.7	6.4	5.9	11.9
gefunden	63.7	6.2	5.7	12.1

## 6.12 Umwandlung des Benzoats **107** in das Benzonitril

### 6.12.1 Synthese von 4-Amino-2-hydroxybenzamid (**165**)



12.0 g Methyl-4-amino-2-hydroxybenzoat (**107**, 71.8 mmol) werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 400 ml 25%iger Ammoniaklösung versetzt und 72 h stehen lassen. Die HPLC-MS bestätigt vollständige Umsetzung in gewünschtes Produkt. Nach Einengen i.Vak. auf ca. 200 ml wird in Eis eingekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Gewaschen wird mit einer kalten Lösung aus Wasser/MeOH im Verhältnis 10:1. Nach Trocknen bei 50°C i.Vak. erhält man 10.1 g (92.7%) des Benzamid **165** als farblose Kristalle {MOH001/337, 369}.

**R<sub>T</sub>**: 0.59

**Fp**: 161.2-162.4°C

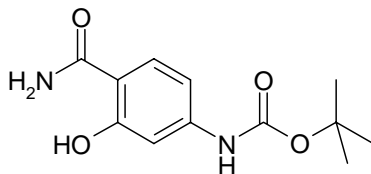
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 5.73 (bs, -NH<sub>2</sub>), 5.92 (d, 3-H), 6.02 (dd, 5-H), 7.29 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.47 (d, 6-H), 7.83 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 13.25 (s, -OH) ppm.

$J_{3,5}$  = 2.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.6 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 99.21 (C-3), 102.15 (C-5), 105.23 (C-1), 129.01 (C-6), 154.19 (C-4), 163.37 (C-2), 172.66 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 152 (90, M), 135 (100, M -OH), 107 (60, M -CONH<sub>2</sub>);  
**C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (152.06)



**6.12.2 Synthese von *N*-Boc-4-Amino-2-hydroxybenzamid (166)**

1.00 g 4-Amino-2-hydroxybenzamid (**165**, 6.57 mmol) werden in 40 ml THF 20h am Rückfluss gerührt. Die HPLC-MS bestätigt vollständige Umsetzung in gewünschtes Produkt. Nach Einengen i.Vak. erfolgt die Aufreinigung über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit EE. Es werden 1.55 g (93.5%) des *N*-Boc geschützten Benzamid **166** erhalten {MOH001/399}.

**R<sub>F</sub>**: 0.68 (EE)

**R<sub>T</sub>**: 3.25

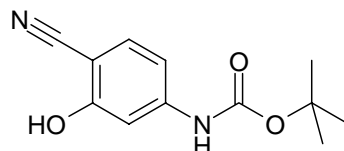
**Fp**: 203.8°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1.48 (s, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.92 (dd, 5-H), 7.05 (d, 3-H), 7.70 (bs, -CONH<sub>a</sub>), 7.71 (d, 6-H), 8.19 (bs, -CONH<sub>b</sub>), 9.57 (bs, -NHCO<sub>2</sub>-), 13.16 (s, -OH) ppm.  $J_{3,5}$  = 2.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 8.7 Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 27.95 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.52 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 105.04 (C-3), 108.18 (C-5), 108.22 (C-1), 128.49 (C-6), 144.64 (C-4), 152.33 (-NHCO<sub>2</sub>-), 162.09 (C-2), 171.91 (-CONH<sub>2</sub>) ppm.

**APCI-MS**: (m/z) = 253 (70, M+1), 197 (100, M+2 -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>);

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>** (252.11).

6.12.3 Synthese von *N*-Boc-4-Amino-2-hydroxybenzonitril (**167**)

500 mg *N*-Boc-4-Amino-2-hydroxy-benzamid (**166**, 1.98 mmol) werden im Reaktionsglas in 8 ml DMF gelöst und unter Eisbadkühlung 410 mg Cyanurchlorid (2.22 mmol, 1.1 Äq) portionsweise zugegeben. Anschließend wird 1.5 h bei RT gerührt wobei sich ein Niederschlag bildet. Die HPLC zeigt vollständigen Umsatz. Es wird mit 80 ml VE-Wasser versetzt und mit 2x 10 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit VE-Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.Vak. eingengt.

Die Aufreinigung über Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH/EE Gradient liefert 400 mg Rückstand. Durch Kristallisation aus EE/PE werden 330 mg (71.1%) des Benzonitril **167** als farblose Kristalle erhalten {MOH001/402}.

**R<sub>F</sub>**: 0.35 (CH/EE 1:1)

**R<sub>T</sub>**: 3.55

**Fp**: 161.3°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.48 (s, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.48 (bs, -OH), 6.91 (dd, 5-H), 7.38 (d, 3-H), 7.43 (d, 6-H), 9.74 (bs, -NHCO<sub>2</sub>-) ppm.

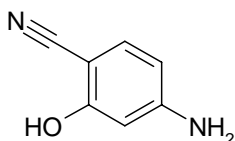
$J_{3,5} = 2.0$  Hz,  $J_{5,6} = 8.4$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 27.91 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.80 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 91.73 (C-1), 104.16 (C-3), 109.45 (C-5), 133.35 (C-6), 145.06 (C-4), 152.26 (-NHCO<sub>2</sub>-), 160.80 (C-2) ppm.

**EI-MS**: (m/z) = 234 (5, M), 178 (10, M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 134 (20, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O), 57 (100, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

<b>EA: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> (234.10)	C	H	N	O
berechnet	61.5	6.0	12.0	20.5
gefunden	60.9	6.3	12.1	20.7

#### 6.12.4 Synthese von 4-Amino-2-hydroxybenzonitril (**136**) aus **167**



In einem Reaktionsglas werden 200 mg *N*-Boc-4-Amino-2-hydroxybenzonitril (**167**, 0.85 mmol) in 5.0 ml DCM vorgelegt und unter Rühren und Eisbadkühlung eine Lösung aus 1.30 ml TFA (16.9 mmol, 20Äq) in 5.0 ml DCM zugetropft. Anschließend wird 2.5h bei RT nachgerührt. Die HPLC-MS bestätigt die Umsetzung in das gewünschte Produkt. Es wird mit 20 ml DCM verdünnt und mit 30 ml halbkonz. NaHCO<sub>3</sub> Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger HCl auf pH 3-4 eingestellt und mit 2x 10 ml EE extrahiert. Nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrieren und Einengen i.Vak. werden 110 mg (96.1%) des freien Benzonitril **136** erhalten {MOH001/405}.

**R<sub>F</sub>**: 0.70(EE)

**R<sub>T</sub>**: 1.68

**Fp**: 190.8°C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 5.95 (s, -NH<sub>2</sub>), 6.05 (dd, 5-H), 6.09 (d, 3-H), 7.11 (d, 6-H), 10.4 (bs, -OH) ppm. *J*<sub>3,5</sub> = 2.0 Hz, *J*<sub>5,6</sub> = 8.4 Hz.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] A. D. Lopez, *Science* **1996**, 274, 740.
- [2] The World Health Organisation (WHO), *The World Health Report 2001*, [www.who.com](http://www.who.com).
- [3] E. Sabate, *WHO-Background-Paper 2004*, [www.who.com](http://www.who.com).
- [4] V. Sharma, *Bipol. Dis.* **2003**, 5, 48.
- [5] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *PhARMA-Report 2004*, [www.phrma.org](http://www.phrma.org).
- [6] IMS Health Inc., *IMS Retail Drug Monitor 2004*, [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com).
- [7] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, *efpia-Report 2004*, [www.efpia.org](http://www.efpia.org).
- [8] J. Fritze, *Psychoneuro* **2005**, 31, 46.
- [9] U. Schwabe, *Arzneiverordnungsreport*, Springer Verlag Berlin, **2004**.
- [10] D. H. W. Forth, W. Rummel, K. Starke, *Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1998**.
- [11] C. B. Nemeroff, *Scientific American* **1998**, June, 28.
- [12] J. P. Feighner, *J. Clin. Psychiatry* **1999**, 60, 4.
- [13] A. Cerletti, *Vortrag*, Sandoz AG, **1959**.
- [14] V. Erspamer, *Prog. Drug Research* **1961**, 3, 151.
- [15] G. Reid, *Nature* **1952**, 169, 801.
- [16] C. H. Gleiter, *Serotonin-Wiederaufnahmehemmer*, WVG Stuttgart **1999**.
- [17] A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1452.
- [18] A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 944.
- [19] S. J. Peroutka, *Headache* **1990**, 30, 554.
- [20] H. G. Gassen, *Naturwissenschaften* **1996**, 83, 302.
- [21] D. Hoyer, *Pharmacol. Rev.* **1995**, 46, 157.
- [22] S. J. Peroutka, *CNS Drugs* **1995**, 4, 18.
- [23] D. Hoyer, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 533.
- [24] A. Meneses, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2002**, 26, 309.
- [25] B. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Springer Verlag Berlin, **2001**.
- [26] mit freundlicher Genehmigung von F. Rippmann, BCI Merck KGaA, Darmstadt, **2004**.
- [27] A. W. Ravna, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 307, 34.
- [28] J. Mendels, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1992**, 14, 21.
- [29] J. Hyttel, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1994**, 9, 19.
- [30] J. Henry, *Brit. Medical J.* **1995**, 310, 2221.
- [31] W. Z. Potter, H. K. Manij, *Critical issues in the treatment of affective disorders*, S. Karger, Basel, **1994**.
- [32] F. M. Quitkin, J. K. Rabkin, *Arch. G. Psych.* **1987**, 44, 259.
- [33] C. Sánchez, *Psychopharmacology* **2004**, 174, 163.
- [34] Lundbeck AG, *Firmeninformation 2004*, [www.lundbeck.com](http://www.lundbeck.com).
- [35] R. M. A. Hirschfeld, *J. Clin. Psychiatry* **2004**, 65, 46.
- [36] D. Murdoch, *Drugs* **1992**, 44, 604.
- [37] J. Butler, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* **1988**, 12, 585.
- [38] J. Hyttel, *Rev. Contemp. Pharmacother.* **1995**, 6, 271.
- [39] M. M. Amin, *Clin. Neuropharmacol.* **1984**, 7, 580.
- [40] R. S. Duman, *Bipol. Dis.* **2002**, 4, 183.

- [41] D. Spinks, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 799.
- [42] E. Schweitzer, *J. Clin. Psychopharmacol.* **1991**, 11, 233.
- [43] M. Berk, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1997**, 12, 137.
- [44] D. T. Wong, *Neuropsychopharmacology* **1993**, 8, 23.
- [45] G. D. Bartoszyk, *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, 322, 147.
- [46] P. Blier, *Biol. Psychiatry* **2003**, 53, 193.
- [47] F. Artigas, *Trend. Pharmacol. Sci.* **2001**, 22, 224.
- [48] F. A. Moreno, *J. Clin. Psychiatry* **1997**, 58, 437.
- [49] M. Landén, *J. Clin. Psychiatry* **1998**, 59.
- [50] G. D. Bartoszyk, H. Böttcher, C. A. Seyfried, *Soc. Neurosci. Abst.* **1996**, 22, 244.
- [51] L. A. Sorbera, *Drugs of the Future* **2001**, 26, 247.
- [52] H. Böttcher, C. Seyfried, G. Bartoszyk, H. Greiner, *Vol. DE 4333254, EP 0648767, US 5532241* (Merck Patent GmbH).
- [53] Genaissance Pharmaceutical Inc., *Pressemitteilung* [www.genaissance.com](http://www.genaissance.com), **2004**.
- [54] Datenbank, *Current Drugs*, Thomson Scientific, [www.current-drugs.com](http://www.current-drugs.com).
- [55] L. Lesko, *Pharmacogenomics* **2002**, 2, 20.
- [56] A. Heinz, *Nature Neuroscience* **2005**, 8, 20.
- [57] M. G. Caron, *Neuron* **2005**, 45, 11.
- [58] D. K. Kim, *Neuroreport* **2000**, 11, 215.
- [59] T. Heinrich, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4684.
- [60] S. T. Woodrum, C. S. Brown, *Ann. Pharmacother.* **1999**, 32, 1209.
- [61] N. H. K. Bühring, *Drug Metabol. Dispos.* **2001**, 29, 1042.
- [62] T. Heinrich, H. Böttcher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2681.
- [63] C. H. Gleiter, *Adv. Biol. Psychiatry* **2002**, 21, 79.
- [64] Datenbank, *World Drug Index*, [www.thomsonderwent.com](http://www.thomsonderwent.com).
- [65] P. D. Leeson, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6338.
- [66] C. A. Lipinski, *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* **2000**, 44, 235.
- [67] C. A. Lipinski, *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, 23, 3.
- [68] G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.
- [69] G. W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 145.
- [70] R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press San Diego, **1996**.
- [71] W. Noland, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2488.
- [72] M. Murase, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 489.
- [73] J. Mucholski, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3453.
- [74] G. Seitz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4581.
- [75] G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1, 1045.
- [76] H. Böttcher, R. Gericke, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 749.
- [77] Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10007.
- [78] B. C. Söderberg, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5838.
- [79] M. Makosza, *Synthesis* **1986**, 8, 651.
- [80] C. Hochstetter, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4795.
- [81] R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3048.
- [82] B. Witulski, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4392.
- [83] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241.
- [84] G. M. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1918**, 113, 639.
- [85] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 609.

- [86] B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Verlag Weinheim, **1982**.
- [87] S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3336.
- [88] P. E. Eaton, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071.
- [89] B. Pete, *Heterocycles* **2000**, 53, 665.
- [90] M. Lawson, *Heterocycl. Commun.* **2003**, 9, 149.
- [91] R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689.
- [92] R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, 6, 7652.
- [93] J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4525.
- [94] P. J. Scammels, *Org. Lett.* **2003**, 5, 921.
- [95] B. Z. Lu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4129.
- [96] L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2004**, 2824.
- [97] G. Kirsch, *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1.
- [98] W. A. Hewlett, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 2079.
- [99] S. Chumpradit, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **2001**, 44, S225.
- [100] G. T. Crisp, *Tetrahedron* **2000**, 56, 407.
- [101] S. Kajigaeshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, 61, 600.
- [102] R. L. Mackman, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3856.
- [103] F. Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5355.
- [104] F. Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6441.
- [105] A. Felix, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1427.
- [106] H. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Verlag Heidelberg, **1996**.
- [107] A. Burger, *Fortschr. Arzneimittelforschung* **1991**, 37, 287.
- [108] T. Heinrich, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4843.
- [109] R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2541.
- [110] A. H. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 9, 1215.
- [111] A. H. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 9, 1221.
- [112] Patent, American Cyanamid Co., *US 2731474*, **1954**.
- [113] H. Bundgaard, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers, Chur, **1991**.
- [114] M. V. Bhatt, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, 221.
- [115] A. P. Krapcho, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3, 215.
- [116] A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805.
- [117] G. A. Olah, *Synthesis* **1980**, 657.
- [118] H. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3036.
- [119] S. L. Castle, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3611.

Thilo Mohrhardt  
Karlstrasse 12  
64832 Babenhausen

06.06.2005

### Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

(Thilo Mohrhardt)

Thilo Mohrhardt  
Karlstrasse 12  
64832 Babenhausen

06.06.2005

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

(Thilo Mohrhardt)



## Lebenslauf

Thilo Mohrhardt

geboren am 01. Januar 1972 in Groß-Umstadt

Karlstrasse 12

64832 Babenhausen

1991            Abitur an der Bachgauschule Babenhausen (Note: 2.2)

1991-1994    Berufsausbildung zum Chemielaborant bei E. Merck, Darmstadt  
(Note: sehr gut)

1994-1995    Berufstätigkeit bei Merck KGaA, Darmstadt als Chemielaborant in der  
Abteilung Medizinische Chemie ZNS.

10/1995-05/2001   Studium der Chemischen Technologie mit Schwerpunkt  
Organische Chemie an der Technischen Universität Darmstadt

04/2000-07/2000   Praktikumstätigkeit bei Merck KGaA, MED CHEM ZNS

10/2000-05/2001   Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. W.-D. Fessner an der  
Technischen Universität Darmstadt (Note: sehr gut)  
Thema: *Studien zur Substrattoleranz der N-Acetyl-  
neuraminsäure Synthase aus Neisseria meningitidis.*

07/2001            Abschluss als Dipl.-Ing. Chemie mit Note gut  
Nebenfach: Chemische Technologie

seit 09/2001        Promotion bei Prof. Dr. M. Reggelin von der Technischen  
Universität Darmstadt in Zusammenarbeit mit Merck KGaA.  
Thema: *Neuartig funktionalisierte Indole: De novo-Synthese von  
o-Hydroxy-indol-5-carbonitrilen und o-Hydroxy-indol-5-carbon-  
säuren sowie Metabolite von Vilazodone*